

Zytokine als prognostische Faktoren beim kindlichen Hydrocephalus

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von Anke Pauer, geboren am 31. Juli 1980 in Leipzig

angefertigt an der Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Immunologie

Betreuer: Prof. Dr. med. Ulrich Sack
Dr. med. Christian Geyer

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 26. März 2013

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	7
1.1. Definition und Einteilung im geschichtlichen Abriss	7
1.2. Physiologie des Liquorkreislaufs	9
1.3. Pathophysiologie des Hydrocephalus.....	9
1.4. Ätiologie der Erkrankung	10
1.5. Klinische Symptomatik	11
1.6. Diagnostik	12
1.7. Therapie.....	12
1.8. Komplikationen bei Shuntableitungen	13
1.9. Die Rolle von Zytokinen	16
1.9.1. TGF- β 1	17
1.9.2. VEGF	20
1.9.3. bFGF.....	22
1.9.4. IL-6.....	23
1.9.5. IGF-1 und Leptin.....	24
2. Zielsetzung	25
3. Material und Methoden	26
3.1. Patientenkollektiv.....	26
3.2. Untersuchte Kategorien.....	26
3.2.1. Alter.....	27
3.2.2. Geschlecht	27
3.2.3. Entzündungs- oder Infektzeichen.....	27
3.2.4. Ätiologie des Hydrocephalus	27
3.2.5. Art der Operation: Erstanlage oder Revision	28
3.2.6. Ursache der Revision	28
3.2.7. Revisionsrisiko = Auftreten einer revisionspflichtigen Shuntinsuffizienz aufgrund reaktiver Ursachen innerhalb von 24 Monaten nach Entnahme	29
3.3. Erfassung der klinischen Daten.....	30
3.4. Proben.....	30
3.4.1. Eingeschlossene Proben	31
3.4.2. Probenausschluss.....	31
3.4.3. Probenentnahme und Vorbehandlung	32
3.5. Laboruntersuchungen	32
3.5.1. Untersuchte Zytokine	32
3.5.2. Meßmethode.....	32
3.6. Statistische Auswertung und Graphen	34
4. Ergebnisse	35
4.1. Verteilung der Patienten und Proben in den Kategorien.....	35
4.1.1. Alter.....	35
4.1.2. Geschlecht	35
4.1.3. Infektzeichen	36
4.1.4. Ätiologie des Hydrocephalus	37
4.1.5. Art der Operation (Erstanlage oder Revision) sowie Ursache der Revision (reaktiv oder mechanisch)	39
4.1.6. Revisionsrisiko innerhalb von 24 Monaten.....	41
4.2. Nachweisbarkeit und Konzentrationen der Zytokine in Liquor und Serum	43
4.3. Korrelation der Zytokinkonzentrationen untereinander	44
4.4. Korrelation der Zytokinkonzentrationen mit klinischen Faktoren	44
4.4.1. Alter.....	44

4.4.2.	Geschlecht	45
4.4.3.	Infektzeichen	45
4.4.4.	Ätiologie des Hydrocephalus	46
4.4.5.	Art der Operation: Erstanlage oder Revision und Ursache der Revision.....	49
4.4.6.	Vorhersage über das Revisionsrisiko	51
4.4.7.	Vorhersage über das Revisionsrisiko bei Erstanlagen	53
4.4.8.	Vorhersage über Revisionsrisiko bei Revisionen.....	54
5.	Diskussion	56
5.1.	Komplikationsrate	56
5.2.	bFGF.....	57
5.3.	TGF- β 1	59
5.4.	VEGF	60
5.5.	IL-6.....	61
5.6.	IGF-1	62
5.7.	Leptin	63
6.	Zusammenfassung	64
7.	Summary	67
8.	Literaturverzeichnis.....	70
9.	Anlagen	79
9.1.	Erhebungsbogen	80
9.2.	Übersicht Patientenkollektiv	81
10.	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	85
11.	Danksagung	86
12.	Lebenslauf	87

Bibliographische Beschreibung

Pauer, Anke

Zytokine als prognostische Faktoren beim kindlichen Hydrocephalus

Universität Leipzig, Dissertation

88 S., 86 Lit., 21 Abb., 3 Tab., 2 Anlagen

Referat:

Wir untersuchten Liquor- und Serumproben von 40 an einem shuntversorgten Hydrocephalus erkrankten Kindern auf die Konzentration der Zytokine bFGF, TGF- β 1, VEGF, IL-6, IGF-1 und Leptin sowie deren Korrelation mit dem Risiko von Shuntinsuffizienzen.

Dabei konnten wir die Hypothese bestätigen, dass erhöhte Konzentration der fibrogenen Zytokine bFGF und TGF- β 1 im Serum bzw. Liquor mit einem erhöhten Risiko für operationspflichtige Shuntinsuffizienzen durch Obstruktion des Schlauchsystems einhergehen, und dass diese Komplikationen mit steigenden Zytokinkonzentrationen umso eher eintreten. Außerdem war bFGF im Liquor von Kindern, die zum Abnahmezeitpunkt an einer Shunt dysfunktion durch Obstruktion oder Einwachsen des Shunts litten, signifikant höher als bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Abnahme keine Shunt dysfunktion aus eben genannten Gründen hatten.

Des Weiteren fanden wir Konzentrationsunterschiede für IL-6 im Liquor zwischen den einzelnen Ursachen der Erkrankung, wobei das Zytokin am höchsten bei Tumorpatienten war, gefolgt von posthämorrhagischem und postmeningitischem Hydrocephalus, und am niedrigsten bei Kindern mit kongenitaler ZNS-Fehlbildung.

Abkürzungsverzeichnis

bFGF	Basic fibroblast growth factor
bzw.	Beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbent-assay
etc.	et cetera
ggf.	Gegebenenfalls
GH	Growth hormone
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL-6	Interleukin 6
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation / Operations-
PHVD	posthämorrhagische Ventrikeldilatation
TGF- β 1	Transforming growth factor-beta 1
u.a.	unter anderem
VEGF	Vascular endothelial growth factor
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einführung

Hydrocephalus ist eine Erkrankung, die mit einer übermäßigen Ansammlung von Liquor in den Ventrikelräumen und / oder den Subarachnoidalräumen des Gehirns einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit wurde an Kindern, die an einem Hydrocephalus erkrankt sind, untersucht, inwieweit die Konzentrationen einiger Wachstumsfaktoren (Zytokine) im Liquor oder Serum Aussagen über den weiteren Verlauf der Erkrankung zulassen und ob sie als prognostische Parameter in der Diagnostik des Hydrocephalus geeignet sind.

1.1. Definition und Einteilung im geschichtlichen Abriss

Liest man Arbeiten über die Erkrankung Hydrocephalus, bestimmt ein sehr heterogenes Bild an Definitionen und Einteilungen die Literatur der letzten Jahrzehnte, die sich mit dem Thema befasst. Dies ist nicht zuletzt verschiedenen Ansatzpunkten und Fortschritten auf den Gebieten der pathophysiologischen Erkenntnisse und sich entwickelnden Therapieoptionen zuzuschreiben.

Roth und Cohen definieren die Erkrankung Hydrocephalus beispielsweise als eine pathologische intrakranielle Ansammlung von Hirnwasser, meist, aber nicht immer innerhalb der zerebralen Ventrikel (Roth & Cohen, 1996). In dieser Definition ist der so genannte Hydrocephalus ex vacuo mit eingeschlossen, welcher aber seine Ursache in einer Hirnatrophie hat und dem damit ein völlig anderer Mechanismus – und andere Therapiekonzepte – zugrunde liegt als Hydrocephalus-Formen, denen keine Hirnatrophie vorausgeht.

Für diese Arbeit besser geeignet, da es sich bei allen untersuchten Patienten um derartige Fälle handelt, ist die Definition, die Rekate entwickelte:

“Hydrocephalus ist eine aktive Dehnung des Ventrikelsystems des Gehirns, welche aus einer unzureichenden Passage von Liquor von seinem Produktionsort innerhalb der zerebralen Ventrikel zum Ort seiner Absorption in den systemischen Kreislauf resultiert.“ (Rekate, 2008)

Die erste uns bekannte Erwähnung dieses Krankheitsbildes findet sich laut Roth und Cohen bei Hippokrates im 5. Jahrhundert vor Christus (Roth & Cohen, 1996). Bereits damals wurden Behandlungsversuche mittels Drainage über die anteriore Fontanelle oder sogar Schädelbohrungen unternommen. In den folgenden Jahrhunderten nahm das Verständnis der

Pathophysiologie langsam zu, auch verschiedene invasive und nichtinvasive Therapieversuche wurden unternommen – einen guten Überblick darüber gibt das Kapitel „Management of Hydrocephalus in Infants and Children“ von oben genannten Autoren. Ende des 19. Jahrhunderts hatten sich die Vorstellungen über die Anatomie und Physiologie des Liquorkreislaufs den uns heute bekannten angenähert, und darauf aufbauend Techniken des externen und internen Shuntings mit den verschiedensten Materialien und Zugangswegen entwickelt, zunächst noch mit mäßigem Erfolg. Auch darüber gibt die vorgenannte Arbeit einen guten Überblick.

In den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts erfolgte eine Einteilung in kommunizierenden und nichtkommunizierenden (oder obstruktiven) Hydrocephalus. Unterschieden wurden diese danach, ob ventrikulär injizierter Farbstoff in Lumbalpunktionen wieder gefunden wurde oder nicht. Damals bereits praktizierte Dandy eine Ventrikulostomie des dritten Ventrikels (Rekate, 2008; Roth & Cohen, 1996).

1960 erarbeiteten Ransohoff et al. eine Verfeinerung der Einteilung (Rekate, 2008). Sie gingen davon aus, dass jede Art von Hydrocephalus in gewisser Weise obstruktiv ist, wobei sich die Obstruktionen jedoch auf unterschiedlichen Niveaus befinden, und unterschieden in „intraventrikulär-obstruktiven“ und „extraventrikulär-obstruktiven“ Hydrocephalus. Nützlich war diese Unterscheidung für die Auswahl einer sich in dieser Zeit weiterentwickelnden Therapieoption: des Shuntings. 1949 wurde durch Nulsen und Spitz in Pennsylvania der erste ventrikulojuguläre Shunt mit Ventilsystem implantiert und damit die Grundlage für diese heute gängige Behandlungsmethode gelegt. Die Entwicklung weiterer Ventilsysteme und biologisch inerter Materialien für die Shuntherstellung in den 50er Jahren setzte den Erfolgskurs dieser Methode fort (Roth & Cohen, 1996).

In den 70er und 80er Jahren standen mit der Entwicklung neuer bildgebender Techniken wie CT und MRT schließlich noninvasive Möglichkeiten der Diagnostik zur Verfügung, die sich bis zum heutigen Tag weiterentwickeln, was zu einer immer verfeinerten Diagnostik und wiederum zu neuen pathophysiologischen Erkenntnissen und, zusammen mit der Weiterentwicklung der Operationstechniken, therapeutischen Möglichkeiten insbesondere des nichtkommunizierenden Hydrocephalus führte (Roth & Cohen, 1996). Damit wurden immer wieder andere Einteilungen der Erkrankung Hydrocephalus vorgenommen, die je nach Zielsetzung der Autoren nach der Ätiologie, Entstehungsalter, Pathophysiologie oder dem therapeutischem Ansatz variierten.

Zum Verständnis dieser Arbeit ist eine relativ umfassende Einteilung und Definition des Krankheitsbildes, die Rekate in dem bereits eingangs zitierten Artikel vornimmt, gut geeignet. Er berücksichtigt dabei neben pathophysiologischen auch ätiologische Aspekte und therapeutische Optionen und geht davon aus, dass jeder Hydrocephalus - mit Ausnahme des seltenen durch Liquorüberproduktion durch ein Plexuspapillom entstandenen, welcher durch Resektion desselbigen behandelt wird - obstruktiver Natur ist, auch wenn die Obstruktion, wie schon von Ransohoff et al. erkannt, auf verschiedenen Niveaus liegt. Es liegt dem Krankheitsbild also in der Regel eine Störung des Liquorkreislaufs zugrunde, welcher im Folgenden kurz umrissen wird.

1.2. Physiologie des Liquorkreislaufs

Man geht davon aus, dass der Liquor hauptsächlich vom Plexus choroideus, welcher am Boden beider Seitenventrikel und am Dach des dritten und vierten Ventrikels vorhanden ist, und, zu einem kleineren Teil, durch Übertritt der Extrazellulärflüssigkeit des Gehirns gebildet wird (Milhorat et al., 1971; Rekate & Cherny, 1996). Dann fließt er physiologischerweise von den Seitenventrikeln über die Foramina Monroii in den dritten Ventrikel und von dort weiter über den Aqueductus Sylvii in den vierten Ventrikel, um dann über die Foramina Luschka et Magendie in die basalen Zisternen und in den spinalen und zerebralen Subarachnoidalraum (äußere Liquorräume) zu gelangen. Dort soll der größte Teil des Liquors über die in den Sinus sagittalis superior reichenden Arachnoidalgranulationen in den Blutkreislauf reabsorbiert werden (Rekate & Cherny, 1996). Neuere Untersuchungen halten zusätzlich eine Absorption des Liquors über nasale und cervicale Lymphgefäße oder auch transependymal über intracerebrale Blutgefäße für wahrscheinlich, werden aber auch kontrovers diskutiert (Rekate & Cherny, 1996; Greitz et al., 1997).

1.3. Pathophysiologie des Hydrocephalus

Zur Erkrankung Hydrocephalus kommt es nun, wenn pathologische Prozesse einen Widerstand im Liquorsystem erzeugen oder es ganz obstruieren (Rekate & Cherny, 1996). Andere Untersuchungen sprechen der Veränderung der Pulsatilität bzw. des Pulsdrucks eine Rolle bei der Genese der Erkrankung zu (Greitz et al., 1997), ausgelöst durch strukturelle Veränderungen der umgebenden Strukturen.

In jedem Fall kommt es durch die Ansammlung von Liquor zu einer Volumenverdrängung und Druckzunahme mit einer mehr oder weniger akuten direkten Kompression des Hirnparenchyms mit Distorsion der Axone, oxidativem Stress durch Bildung freier Radikale

sowie ischämischer Schädigung der Hirnsubstanz durch druckbedingte Verminderung der Durchblutung (Del Bigio, 1993; Cherian et al., 2004b). Auch direkte Wirkungen inflammatorischer Zytokine wie IL-6 können zu einer Schädigung der weißen Substanz beitragen (Savman et al., 2002).

Ätiologisch kommt für die Störung des Liquorkreislaufs und seiner Absorption eine Reihe von Faktoren in Frage, die wichtigsten stelle ich nun kurz dar.

1.4. Ätiologie der Erkrankung

Tumoren (im Neugeborenen- und Kindesalter sind dies am ehesten Teratome, Medulloblastome, Astrozytome, Kraniopharyngiome und Ependymome) tragen zur Genese eines Hydrocephalus dadurch bei, als dass sie durch ihren Masseneffekt oder ein Begleitödem Obstruktionen an den Engstellen auf dem Weg des Liquors durch das Ventrikelsystem verursachen. Theoretische Erklärungen schließen auch eine Proteintranssudation mit erhöhter Liquorviskosität oder leptomeningealer Entzündung und aseptischer Arachnoiditis oder eine metastatische Infiltration der Meningen mit Arachnoiditis ein, die ihrerseits die Liquorreabsorption behindern (Rekate & Cherny, 1996).

Auch **kongenitale Anomalien** können eine mechanische Verlegung der Liquorwege verursachen. ZNS-Syndrome, die mit einem Hydrocephalus assoziiert sein können, sind beispielsweise Spina bifida (Myelomeningozele, Arnold-Chiari-Malformation), Aquäduktstenose, Dandy-Walker-Malformation, Enzephalozelen, Holoprosenzephalie, porenzephalie Zysten, Arachnoidalzysten, Gefäßmißbildungen, Corpus-Callosum-Agenesie und septo-optische Dysplasie. Weiterhin können intrauterine Infektionen wie Röteln, Toxoplasmose, Herpes simplex oder Zytomegalie und Chromosomendefekte (Trisomie 13 und 18 oder x-chromosomale Aquäduktstenose) ursächlich sein (Rekate & Cherny, 1996).

Okklusionen der Arachnoidalzotten und damit eine Störung der Absorption können durch Ablagerung von Infektionsdetritus nach **Meningitis** vor allem bakterieller Genese auftreten, welche gleichermaßen eine basale Arachnoiditis mit Adhäsionen bewirkt, die den Liquorfluss behindern (Rekate & Cherny, 1996).

Perinatale intraventrikuläre Blutungen, welche insbesondere bei Frühgeborenen auftreten und bei ihnen durch die ausgeprägte Vulnerabilität der germinalen Matrix begünstigt werden (Volpe, 1989), sind ein weiterer häufiger Grund für die Entwicklung eines Hydrocephalus in der untersuchten Altersgruppe (Tsitouras & Sgouros, 2011), aber auch intrakranielle Blutungen anderer Genese (z.B. posttraumatisch oder nach Ruptur von Aneurysmen) können

ursächlich sein. In der Regel wird als pathogenetischer Mechanismus eines konsekutiven Hydrocephalus eine obliterierende, fibrosierende Arachnoiditis im Bereich der Arachnoidalvilli angenommen, außerdem eine meningeale Fibrose und subependymale Gliose, welche den Liquorfluss und die –resorption behindern (Larroche, 1972). Auch laut Rekate sind die Arachnoidalgranulationen und die basalen Zisternen ein häufiger Obstruktionsort als Folge einer entzündlichen Reaktion. Heep et al. vermuten eine initiale Obstruktion durch Blutgerinnsel und eine nachfolgende Liquormalabsorption durch reaktive Fibroproliferation (Heep et al., 2006; Heep et al., 2002). In einer weiteren Studie fanden die gleichen Autoren vor allem initial deutlich erhöhte Proteinkonzentrationen im Liquor bei Patienten mit posthämorrhagischem Hydrocephalus im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Heep et al., 2004). Cherian et al. fanden bei posthämorrhagischer Ventrikeldilatation (PHVD) vermehrte parenchymale und perivaskuläre Ablagerungen von extrazellulärer Matrix und kollagenem Bindegewebe, was für die Obstruktion eines zusätzlichen Absorptionsortes ursächlich sein könnte (Cherian et al., 2004b). Massicotte und Del Bigio vermuten als weiteren Obstruktionsmechanismus nach Subarachnoidalblutung eine Vermehrung der Arachnoidalzellen (Massicotte & Del Bigio, 1999).

Als letzten Ort einer möglichen Obstruktion geben Rekate und Cherny den Bereich des venösen Abstroms an, der durch knöcherne ***Anomalien der Schädelbasis oder vaskuläre und kardiale Anomalien*** mit der Folge einer Druckerhöhung im drainierenden Sinus sagittalis superior behindert werden kann (Rekate & Cherny, 1996). Diese spielen in der Hydrocephalusentstehung aber zahlenmäßig wohl eher eine untergeordnete Rolle.

1.5. Klinische Symptomatik

Klinische Symptome eines sich entwickelnden oder manifesten, „dekompensierten“ Hydrocephalus sind je nach Alter des Betroffenen unterschiedlich.

Im Neugeborenen- und frühen Kindesalter ist in erster Linie eine überproportionale Zunahme des Kopfumfanges zu beobachten, da die Schädelnähte in diesem Alter noch elastisch sind und durch die Zunahme des Liquorvolumens aufgeweitet werden. Die Fontanelle ist oft prall zu tasten. Bei fortschreitender Liquoransammlung kommt es zu einer zunehmenden Schädigung des Hirnparenchyms, dann treten Unruhe oder Apathie, Erbrechen und neurologische Schädigungsbilder bis hin zum Koma auf. Mit zunehmendem intrakraniellen Druck sieht man Krampfanfälle, Bradykardien oder Hypoventilation bis hin zum Atemstillstand.

Im fortgeschrittenen Kindes- und Erwachsenenalter beobachtet man, bedingt durch die dann gegebene Starrheit des intrakraniellen Raumes nach Schluss der Schädelnähte, durch akute Druck- und Volumenzunahme eher Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Unwohlsein, Reizbarkeit und Unruhe oder Apathie, eine abnehmende Bewusstseinslage bis hin zum Koma, Ataxie, ein Papillenödem, eine Abduzensparese oder ein Parinaud-Syndrom.

Symptome, die mit einem chronischen, sich langsam entwickelnden Hydrocephalus einhergehen, umfassen beispielsweise morgendliches Erbrechen, intermittierende Kopfschmerzen und Gangstörungen, aber auch endokrine Störungen wie vorzeitige Pubertät, Wachstums- und Entwicklungsverzögerung oder einen Diabetes insipidus, Macrocranium, Spastik, Nervus-opticus-Atrophie, abnehmende schulische Leistungen oder auch Persönlichkeitsveränderungen (Rekate & Cherny, 1996; Roth & Cohen, 1996).

1.6. Diagnostik

In der Diagnostik kommen heute, nachdem eine Verdachtsdiagnose anhand der klinischen Symptomatik gestellt wurde, verschiedene Methoden der Bildgebung zum Einsatz: Ultraschall, solange die Fontanelle noch offen ist, später CT und MRT als Goldstandard. Auch die Messung des Kopfumfanges und dessen Entwicklung anhand des entsprechenden Normogramms hat seine klinische Wertigkeit, insbesondere bei Verlaufskontrollen (Rekate & Cherny, 1996).

Abhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie kommen weitere Methoden zum Einsatz, beispielsweise lumbale oder ventrikuläre Liquorpunktionen mit Druckmessung und mikrobiologischen und laborchemischen Untersuchungen oder die Entnahme von Probebiopsien.

Einen kurzen Überblick über die Diagnostik gibt auch der Artikel von Sorge und Günther im Sächsischen Ärzteblatt (Sorge & Günther, 2002).

1.7. Therapie

Die Behandlung eines Hydrocephalus zielt nicht nur auf das Überleben des Patienten ab, sondern auch auf eine Verbesserung der Lebensqualität und der neurologischen Entwicklung. Sie richtet sich ebenfalls nach der zugrunde liegenden Ursache. Falls dies möglich ist, wird in erster Linie ein kurativer, kausal orientierter Therapieversuch unternommen werden, beispielsweise durch Tumorexstirpation oder endoskopische Ventrikulostomie des dritten Ventrikels, um intracerebrale Obstruktionen zu umgehen. Eine floride bakterielle Meningitis wird man antibiotisch behandeln, um die Entzündungsreaktion einzudämmen.

Auch medikamentöse Therapieansätze zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung des Liquorgleichgewichtes sind bekannt (Roth & Cohen, 1996).

Auf dem Gebiet des posthämorrhagischen Hydrocephalus gibt es neben der primären externen ventrikulären Ableitung einige nichtchirurgische Therapieversuche (Whitelaw et al., 2007), die darauf abzielen, Blutprodukte und beispielsweise Zytokine noch vor der exzessiven Bildung extrazellulärer Matrix aus dem Liquorraum zu entfernen und damit die Entwicklung eines chronischen Hydrocephalus zu verhindern, jedoch konnte damit bisher die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen nicht nennenswert reduziert werden.

Falls mit diesen Optionen die Entwicklung eines Hydrocephalus nicht verhindert oder rückgängig gemacht werden kann, bleibt, und das ist weiterhin die am häufigsten angewandte chirurgische Therapie des chronischen Hydrocephalus (Roth & Cohen, 1996), die symptomatische Ableitung des Liquors in Regionen außerhalb des Gehirns. In der Regel werden dazu spezielle implantierbare Shuntsysteme verwendet, mithilfe derer die Liquorableitung meist ventriculo-peritoneal erfolgt, aber auch andere Wege, z.B. ventriculo-atrial oder lumbo-peritoneal, sind möglich und gängig. Im Kapitel „Surgical Treatment of Hydrocephalus“ beschreiben Roth und Cohen sehr genau die Eigenschaften verschiedener Shuntsysteme sowie Operationstechniken, auch der Artikel von Sorge und Günther gibt darüber einen guten Überblick (Sorge & Günther, 2002).

Diese letzte Option, die aufgrund ihrer weiterhin gegebenen Bedeutung in der vorliegenden Arbeit betrachtet wird, ist allerdings häufig mit Komplikationen verbunden und bringt ein lebenslanges Risiko für rezidivierende Shuntinsuffizienzen und Infektionen mit sich.

1.8. Komplikationen bei Shuntableitungen

Shuntinsuffizienzen treten häufig auf, meist zeitnah zur Implantation. Kestle et al. fanden eine Versagerquote von 38% nach einem Jahr, 48% nach zwei Jahren und 54 bzw. 59% im dritten und vierten Jahr nach Implantation (Kestle et al., 2000). Pollack et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen: zwei Jahre nach Erstimplantation eines Shunts waren rund 50% der Systeme funktionsuntüchtig, nach Revision hatten im selben Zeitraum sogar 57% versagt (Pollack et al., 1999). Bei Borgbjerg et al. lag die Shuntrevisionsrate bei 45%, dabei waren ein Defekt oder eine Obstruktion des Ventrikelkatheters am häufigsten, gefolgt von Defekten oder Obstruktionen des distalen Katheters, der Dislokation des distalen Katheters und akuten Infektionen (Borgbjerg et al., 1995b). Bei Caldarelli et al. präsentierten sich innerhalb eines Jahres nach Shuntimplantation 45,9% der Patienten mit Myelomeningozele mit mindestens einer Shuntinsuffizienz, wobei drei Viertel mechanische und ein Viertel infektiöse Ursachen

hatten (Caldarelli et al., 1996). In einer größeren internationalen Studie entwickelten 29,8% der pädiatrischen Patienten mit nicht-tumor-bedingtem Hydrocephalus im ersten postoperativen Jahr nach Shuntimplantation eine Shunt Dysfunktion. Dabei traten bei 17,8% der Patienten mechanisch, bei 6,4% der Fälle infektionsbedingte Komplikationen auf (Di Rocco et al., 1994).

Symptome einer Shuntinsuffizienz sind die bereits beschriebenen, je nach Alter unterschiedlichen Zeichen einer Volumenzunahme im Schädelinneren oder Hirndrucksteigerung, auch Reizzustände entlang des Shuntverlaufs kommen vor. Bei Infektionen können außerdem klinische Entzündungszeichen und Fieber auftreten. Diagnostiziert wird mittels bildgebender Verfahren und ggf. Laboruntersuchungen.

In den meisten Fällen ist ein operatives Management nötig, bei Infektionen in der Regel eine Antibiose. Eine gute Übersicht über die chirurgischen Verfahren, aber auch Techniken zur Vorbeugung bieten die Artikel von Browd et al. sowie Roth und Cohen (Browd et al., 2006b; Roth & Cohen, 1996).

Die Ursachen für Shuntinsuffizienzen umfassen Infektionen, die in 7-10% der Fälle und in der Regel in den ersten Wochen bis Monaten nach der Operation auftreten (Roth & Cohen, 1996; Borgbjerg et al., 1995a; Reinprecht et al., 2001). Hier sind besonders Frühgeborene gefährdet. Die nichtinfektiösen Ursachen beinhalten Obstruktionen des Shuntsystems durch Blutabbauprodukte und Gewebsdebris (meist im Ventil) oder durch Einwachsen des Plexus choroideus oder von Bindegewebe in den Ventrikelkatheter. Seltener ist der Peritonealkatheter betroffen, der durch Adhäsionen oder Narbenbildung verlegt werden kann oder durch Kinking des Schlauches funktionsuntüchtig wird (Browd et al., 2006b). Diese Komplikationen können zu jedem Zeitpunkt nach der Operation auftreten.

Weiterhin ist Materialversagen durch Bruch (meist am distalen Katheter) oder Dekonnektion (in der Regel am Ventil) ein Grund für Komplikationen, ersteres tritt in der Regel relativ spät, oft mehrere Jahre nach Shuntinsertion auf, letzteres meist zeitnah zur Operation.

Mitunter wird der Katheter auch falsch platziert, z.B. präperitoneal (distaler Katheter), oder erweist sich der Ventrikelkatheter als zu kurz, wenn die Ventrikel im Zuge der Liquordrainage kleiner werden. Auch kann es zur sekundären Dislokation des Shuntsystems kommen (Browd et al., 2006b)

Seltenere Komplikationen sind Überdrainage oder Taschenbildung in den Ventrikeln (besonders nach Blutungen oder Infektionen) und abdominelle Komplikationen wie die Bildung von Pseudozysten, Aszites oder Organperforationen (Browd et al., 2006a). Bei Überdrainage kann ein Ventilwechsel Abhilfe schaffen.

Weiterhin können Epilepsien, Hämorrhagien oder Shuntmetastasierung auftreten.

Wie bereits weiter oben anklingt, ist der mechanische Verschluss des Shuntsystems im Allgemeinen die häufigste Ursache für eine Unterdrainage (Sorge & Günther, 2002). Auch Reinprecht et al. eruierten bei Frühgeborenen mit posthämorrhagischem Hydrocephalus eine Blockierung des Katheters mit 45% als häufigste Ursache für notwendige Revisionen (Reinprecht et al., 2001). Tuli et al. beschreiben, dass für die erste Insuffizienz nach Erstimplantation in 66,7% der Fälle eine Shuntobstruktion ursächlich war und es in 19% zu einer Infektion kam, weitere 5,7% der Patienten erlitten eine Überdrainage und 7,7% eine Taschenbildung im Ventrikelsystem. Bei rezidivierenden Shuntinsuffizienzen nahm der Prozentsatz der Obstruktionen zu (Tuli et al., 2000).

Einige Einflussfaktoren für wiederholte Shuntinsuffizienzen sind bekannt: So treten Shuntinsuffizienzen nach Tuli et al. umso häufiger auf, je jünger der Patient bei der ersten Shuntinsertion ist, insbesondere bei einem Gestationsalter von weniger als 40 Wochen, aber auch im Alter zwischen 40 Wochen und einem Jahr, wenn man sie mit Shuntinsertionen bei älteren Patienten vergleicht. Außerdem fand man, dass die Länge des Zeitraums zwischen einer Shuntintervention und der folgenden Revision ein prognostisches Risiko darstellt: Ist dieser kürzer als sechs Monate, so ist das Risiko weiterer Shuntinsuffizienzen höher. Ähnliche Ergebnisse hatten Piatt und Carlson (Piatt, Jr. & Carlson, 1993).

Auch die Ursache der Erkrankung scheint eine Rolle zu spielen: Intraventrikuläre Hämorrhagien, Meningitis und Tumoren waren laut der Arbeit von Tuli et al. signifikante ursächliche Faktoren für nachfolgende Shuntinsuffizienzen, allerdings fanden Piatt und Carlson keine signifikanten Unterschiede bei den einzelnen Ätiologien. Di Rocco et al. identifizierten ebenfalls das Alter und die Ätiologie der Erkrankung als Risikofaktoren für Shuntkomplikationen (Di Rocco et al., 1994).

Bei Caldarelli et al. hatte das Patientenalter keinen signifikanten Einfluss auf die Shuntfunktion, allerdings die anatomische Höhe der Myelomeningozele (je höher, desto anfälliger für Dysfunktionen, vor allem Infektionen) und der Grad der Ventrikeldilatation. Außerdem vermuten diese Autoren, hier im Gegensatz zu Tuli et al., dass Shuntinsuffizienzen im Allgemeinen bei Myelomeningozelen (und anderen ZNS-Missbildungen) häufiger als bei anderen Hydrocephalus-Patienten auftreten, insbesondere der Anteil der Infektionen sei höher (Caldarelli et al., 1996). Die Shuntinsuffizienzen insgesamt waren auch hier wieder umso häufiger, je weniger Zeit seit der Implantation vergangen war. Besonders interessant an dieser Arbeit ist weiterhin, dass die Liquorzusammensetzung offenbar eine Rolle spielt: Bei normalen Liquorwerten lag das Gesamtrisiko für eine Shunt dysfunktion bei 39,2%, während

abnorme Liquorwerte (Protein > 200 mg/ml) mit einer 90,9%igen Komplikationsrate einhergehen. Den Hauptanteil machten hier aber Infektionen aus (77,3%). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass erhöhte Liquorproteinkonzentrationen an sich noch nicht das Risiko für Shuntobstruktionen erhöhen, andere Ablagerungen wie Blutgerinnsel oder Gewebsdebris aber dazu wohl in der Lage sind.

Auch Roth und Cohen schreiben, dass das Risiko von Obstruktionen höher ist, wenn ein Katheter in einen Blut enthaltenden Ventrikel implantiert wird, hohe Proteinkonzentrationen von mehr als 1 g/dl im Liquor haben ebenfalls diesen Effekt. In diesen Fällen kann zunächst eine externe Ventrikeldrainage in Erwägung gezogen werden (Roth & Cohen, 1996).

1.9. Die Rolle von Zytokinen

Ein Hydrocephalus kann, wie bereits weiter oben erwähnt, durch eine Vielzahl von Ursachen entstehen, beispielsweise durch mechanische Verschlüsse, Entzündungen oder Einblutungen. Diese Vorgänge bewirken im ZNS unter anderem die Ausschüttung von verschiedenen Zytokinen, z.B. durch Zellen des Immunsystems oder des Plexusepithels, welche in der Pathogenese der Erkrankung durch Steuerung der Vorgänge auf zellulärer Ebene, welche letztendlich zur Ausbildung und Unterhaltung des Krankheitsbildes führen, eine Rolle spielen. Die Zytokine dienen der Kommunikation der Zellen untereinander, woraus sich ihre spezifischen Effekte ergeben. Beispielsweise wirken die Zytokine Transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) und Basic fibroblast growth factor (bFGF) fibrogen, Vascular endothelial growth factor (VEGF) hat angiogenetische und vasopermeabilitätssteigernde Wirkungen und Interleukin 6 (IL-6) fördert die Entzündungsreaktion. Leptin und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) werden neuroprotektive Effekte zugeschrieben, sie spielen eventuell eine Rolle in der Umstellung des Stoffwechsels nach einem Gewebstrauma.

Insbesondere die Fibrogenität scheint in der Krankheitsgenese eine Rolle zu spielen. So fanden Wyss-Coray et al., dass die Expression kleinerer Mengen von extrazellulären Matrixproteinen zur Wundheilung und Regeneration im ZNS beiträgt, während die Ablagerung größerer Mengen zur Entwicklung eines Hydrocephalus führen kann (Wyss-Coray et al., 1995).

Bisher wurden hauptsächlich Studien durchgeführt, die Zytokinwirkungen in der Genese des Hydrocephalus untersuchen. Hier wurde beispielsweise gezeigt, dass die intraventrikuläre Injektion von TGF- β 1 oder bFGF im Tierversuch einen Hydrocephalus induzieren kann, oder

dass eine Entzündungsreaktion, vermittelt durch unter anderem IL-6, zur Entstehung der Erkrankung beiträgt.

Es gibt allerdings wenig Untersuchungen darüber, welche Wirkungen die Wachstumsfaktoren im Verlauf der Erkrankung haben, und ob sie beispielsweise auch in die Entwicklung von Komplikationen, insbesondere Infektionen und Shuntinsuffizienzen, die durch gewebliche Verlegung (Obstruktionen) des implantierten Shuntmaterials bedingt sind, involviert sind. Dies ist aufgrund des Wirkmechanismus zumindest für einige Zytokine zu vermuten.

Auch beziehen viele der bisherigen Untersuchungen ihre Erkenntnisse aus Tierversuchen, über die klinische Relevanz im menschlichen Krankheitsbild gibt es bisher nur wenig Literatur.

Es sollte in der vorliegenden Arbeit also untersucht werden, inwieweit die Konzentrationen bestimmter Faktoren im Liquor Aussagen über den weiteren Verlauf der Erkrankung zulassen und ob sie als prognostische Parameter in der Behandlung des Hydrocephalus geeignet sind.

Wir haben sechs Zytokine ausgewählt, deren Relation zu auftretenden Komplikationen untersucht wurde, und deren Eigenschaften ich hier darstelle:

1.9.1. TGF- β 1

Die Transforming growth factor β -Superfamilie umfasst mehrere homologe Polypeptide, die eine Reihe von Signalen vermitteln, die in Zellwachstum und -differenzierung und in die Antwort auf Entzündung und Gewebsschädigung involviert sind. Sie umfasst die drei Isoformen β 1, β 2 und β 3, welche man in allen Säugetiergeweben einschließlich des ZNS findet.

Aus Studien geht hervor, dass besonders TGF- β 1 zum Nachweis im Liquor geeignet ist, da es in höheren Konzentrationen vorliegt (Whitelaw et al., 1999), die Ausführungen werden sich daher auf diese Isoform beschränken.

Das Zytokin wird vorwiegend von T-Zellen, aktivierten Monozyten bzw. Makrophagen und Megakaryozyten (Speicherung in Thrombozyten) sezerniert. TGF- β 1 besitzt pleiotrope Wirkungen, hat also Effekte auf verschiedene Zellen. Im Allgemeinen wirkt es stimulierend auf ruhende, inhibierend auf aktivierte Zellen (z.B. Hemmung der Makrophagenaktivierung). Außerdem moduliert TGF- β 1 den Funktionszustand anderer Zytokine und des Immunsystems, insbesondere das Wachstum und die Differenzierung von Lymphozyten, und fördert die Angiogenese.

Eine für die vorliegende Arbeit besonders relevante Funktion ist die, welche es in der Reparatur von Gewebeschäden hat. TGF- β 1 ist als fibrogener Faktor unter anderem für die

Wundheilung, Narbenbildung und bei der Fibrose diverser Organe von Bedeutung. Der Faktor fördert die epitheliale und mesenchymale Zellproliferation und -differenzierung und steigert die Synthese von Kollagen und mehrerer anderer Komponenten der extrazellulären Matrix (Roberts et al., 1986; Ignatz & Massague, 1986) durch Fibroblasten, auf welche er chemotaktisch wirkt. TGF- β 1 verändert des Weiteren die Expression von Integrinen, welche an Proteine der extrazellulären Matrix gebunden sind und hemmt durch Downregulation von Proteasen somit den Abbau von Matrixproteinen. Die Upregulation von Proteaseinhibitoren hat den gleichen Effekt.

Aber auch bei einigen Krankheitsbildern, die mit exzessiver Ablagerung von Kollagen und extrazellulärer Matrix einhergehen, wie Glomerulonephritis (Border & Ruoslahti, 1990) und Leberfibrose (Castilla et al., 1991) spielt TGF- β 1 eine Rolle.

Physiologisch tritt TGF- β 1 höchstens in geringen Konzentrationen im Parenchym des ZNS auf, es ist aber beispielsweise vermehrt nach ZNS-Läsionen mit Verletzung der Blut-Hirn-Schranke sowie nach Einblutungen zu finden, wo es hauptsächlich aus den alpha-Granula der Thrombozyten freigesetzt wird. Diese Ereignisse, wie auch hohe TGF- β 1-Spiegel an sich, triggern die weitere verstärkte Expression des Faktors in Makrophagen, Astrozyten und anderen entzündungsreaktiven Zellen unter anderem der Gefäßendothelien, Meningen und des Plexus choroideus, welche ihn in den Liquor freisetzen.

So findet man nach Subarachnoidalblutungen erhöhte TGF- β 1-Konzentrationen im Liquor, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die Fibrogenese im Subarachnoidalraum sowie im vierten Ventrikel und Ependym stimulieren. Dadurch können sowohl der Liquorfluss als auch die Resorption erheblich gestört werden, was eine wichtige Rolle dieses Zytokins in der Ätiologie des posthämorrhagischen Hydrocephalus vermuten lässt. In einer Studie von Whitelaw et al. wurde sogar eine Korrelation zwischen der Höhe der posthämorrhagischen TGF- β 1-Konzentration im Liquor und der Prognose der Ventrikeldilatation festgestellt, wobei hohe Konzentrationen von mehr als 6,5 ng/ml oft von einem progressivem Hydrocephalus gefolgt waren, wohingegen bei Individuen mit niedrigeren Konzentrationen die Ventrikeldilatation meist regredient war (Whitelaw et al., 1999).

Auch laut Flood et al. ist die Konzentration von TGF- β 1 im Liquor von Erwachsenen mit Hydrocephalus nach Subarachnoidalblutung im Vergleich zu Hydrocephali anderer Genese erhöht, wobei ein biphasischer Anstieg direkt nach der Blutung - wahrscheinlichste Quelle ist hier das in den Thrombozyten gespeicherte TGF- β 1 - und einige Tage nach der Blutung zu beobachten ist, wobei eine endogene Quelle wie der Plexus choroideus in Frage kommt (Flood et al., 2001). Douglas et al. kamen zu gleichen Ergebnissen und identifizierten TGF- β 1

darüber hinaus als prognostischen Marker für die Entwicklung eines Hydrocephalus (Douglas et al., 2009).

Cherian et al. fanden nach Injektion von Blut oder künstlichem Liquor erhöhte periventrikuläre Konzentrationen von TGF- β 1, begleitet von Ablagerungen der extrazellulären Matrixproteine Fibronectin, Laminin und Vitronectin (Cherian et al., 2004a). Auch die posthämorrhagische Ventrikeldilatation ist mit einer lokalen Zunahme der Kollagensynthese assoziiert (Heep et al., 2002), ursächlich dafür könnte zumindest teilweise eine Upregulation von TGF- β 1 sein. Johanson et al. postulieren, dass ein Überschuss an TGF- β 1 (und bFGF) häufig zu einer Ansammlung von Kollagen und anderem fibrotischen Material führt, was einen erhöhten Widerstand im freien Liquorabfluss mit den entsprechenden hydrodynamischen Konsequenzen zur Folge hat (Johanson et al., 1999).

Im in-vitro-Modell des Plexus choroideus von Schweinen zeigten Hakvoort et al., dass TGF- β 1 in hohen Konzentrationen die Liquorsekretion senken kann, daher ist zu vermuten, dass die Induktion des Hydrocephalus durch diesen Wachstumsfaktor nicht durch eine Stimulation der Liquorsekretion erfolgt (Hakvoort & Johanson, 2000).

So wurde im Mausmodell durch TGF- β 1 ein chronischer Hydrocephalus induziert und als Ursache eine Passagestörung des Liquors durch Fibrosierung nachgewiesen (Moinuddin & Tada, 2000; Tada et al., 1994). Auch Wyss-Coray et al. beobachteten die Entwicklung eines kommunizierenden Hydrocephalus bei transgenen Tieren mit Expression hoher Level von zerebralem TGF- β 1, außerdem wurde bei ihnen eine starke Vermehrung der extrazellulären Matrixproteine Laminin und Fibronectin im ZNS gefunden (Wyss-Coray et al., 1995). In einer Folgestudie brachten Kitazawa und Tada auch beim Menschen die Entwicklung eines Hydrocephalus mit erhöhten Liquorkonzentrationen von TGF- β 1 nach Subarachnoidalblutung in Verbindung (Kitazawa & Tada, 1994).

Heep et al. fanden, dass die Liquor-TGF- β 1-Konzentration bei posthämorrhagischem Hydrocephalus signifikant höher war als bei Spina bifida und nichthämorrhagischem triventrikulären Hydrocephalus. Hier wurde TGF- β 1 als Marker für die Malabsorption (im Gegensatz zur Obstruktion) gesehen. In diese Studie wurden lediglich Patienten eingeschlossen, deren Blutungsereignis mindestens vier Wochen zurücklag, so dass der erste Peak durch Ausschüttung aus Thrombozyten umgangen wurde. Die Autoren vermuteten, dass die Konzentrationserhöhung einer arachnoidalen fibroproliferativen Reaktion zuzuschreiben war, und schlussfolgerten, dass der posthämorrhagische Hydrocephalus durch eine Fibrose-assoziierte Malabsorption verursacht wird (Heep et al., 2006).

In einer anderen Arbeit des gleichen Autors fanden sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede für TGF- β 1 im Liquor zwischen Patienten mit posthämorrhagischem und nichthämorrhagischem Hydrocephalus sowie Kontrollen, lediglich entsprechende Tendenzen (Heep et al., 2004).

Sival et al. bestätigten eine Korrelation des TGF- β 1-Levels mit verschiedenen Erkrankungsursachen des Hydrocephalus, wobei es bei Malabsorption, d.h. bei posthämorrhagischer oder postmeningitischer Genese erhöht und bei Obstruktion niedrig ist.

Alles in allem ist eine Rolle dieses Zytokins bei der Entstehung zumindest des posthämorrhagischen und des postmeningitischen Hydrocephalus wahrscheinlich.

Aufgrund des Potentials, eine vermehrte Bildung und Ablagerung von Bindegewebe zu vermitteln, stellte sich die Frage, ob TGF- β 1 auch bei der Entstehung von bestimmten Shuntinsuffizienzen, welche durch eine Obstruktion des Shuntsystems verursacht werden, involviert ist, und ob sich beispielsweise eine Risikoprognose für diese Komplikation aus einer erhöhten Liquor- oder Serumkonzentration dieses Zytokins ableiten lässt.

Auch war zu vermuten, dass die Konzentration von TGF- β 1 aufgrund der Tatsache, dass es aus Thrombozyten freigesetzt wird, zumindest im Anfangsstadium der Erkrankung (z.B. in der Gruppe der Ableitungsanlagen), bei Kindern mit posthämorrhagischem Hydrocephalus höher ist als bei anderen Formen des Hydrocephalus, welche nicht mit intraventrikulären Blutansammlungen einhergehen. Andererseits führen mehrere weitere Faktoren zu einer vermehrten Expression von TGF- β 1, beispielsweise Hypoxie bzw. Ischämie (Knuckey et al., 1996). Diese Zustände können sich auch bei allen nichthämorrhagischen Hydrocephalus-Formen finden, so dass eine Erhöhung des TGF- β 1-Levels nicht überraschend wäre. Auch die Hypothese, dass TGF- β 1 sekundär nach einer Hypoxie, welche durch die akute Shuntinsuffizienz bedingt ist, ausgeschüttet wird, darf nicht unerwähnt bleiben.

1.9.2. VEGF

Vascular endothelial growth factor (VEGF) ist im Körper weit verbreitet und wird unter anderem in Tumorzellen, aktivierten Makrophagen, verschiedenen Epithelien, embryonalen Fibroblasten und Endothelien synthetisiert. Die Transkription von VEGF wird getriggert durch Hypoxie, beispielsweise nach traumatischen Hirnverletzungen oder intraventrikulären Blutungen, wenn sich infolge einer Hirndrucksteigerung durch Gefäßkompression die Sauerstoffversorgung verschlechtert. Physiologisch findet sich im Gehirn eine diffuse Verteilung von VEGF, im Plexusepithel wird es regelmäßig exprimiert, was laut Stopa et al.

vermuten lässt, dass dieses Zytokin von dort in den Liquor abgegeben wird (Stopa et al., 2001). Sein Vorhandensein im Plexus choroideus könnte auch ein Hinweis auf seine Funktion als Regulator der Gefäßproliferation und -permeabilität ähnlich der in anderen Endothelien sein. Unter Hypoxie und nach inflammatorischen Stimuli bilden aber auch Neurone, Astrozyten, Mikroglia und andere Zellen VEGF.

Nach Hirnverletzungen ist VEGF im Liquor in erhöhten Konzentrationen zu finden und erwies sich in Studien als neuroprotektiv (Shore et al., 2004). Auch in der Diagnostik von Tumorerkrankungen ist VEGF nützlich (Stockhammer et al., 2000; van de Langerijt et al., 2006).

Der endotheliale Wachstumsfaktor hat im Wesentlichen zwei Hauptwirkungen: einerseits die Angiogenese mittels eines mitogenen Effektes auf Endothelien mit dem Ziel, die Sauerstoffversorgung zu verbessern und Ischämieschäden so gering wie möglich zu halten, andererseits eine Steigerung der Vasopermeabilität (Esser et al., 1998). Hierdurch kann es allerdings gerade im Gehirn zu Schrankenstörungen und Ödembildung kommen, beispielsweise bei bakterieller Meningitis (van der Flier et al., 2001). Der Faktor hat demnach im ZNS sowohl günstige als auch schädliche Effekte (Koehne et al., 2002).

Durch die erwähnten Eigenschaften könnte VEGF in der Genese des Hydrocephalus eine Rolle spielen. Einerseits kommt es, wie bereits weiter oben erwähnt, beim Hydrocephalus durch die Volumenzunahme des Hirnwassers zu einer relativen Hypoxie, welche möglicherweise die Expression von VEGF triggert. Dies kann wiederum zu einer Steigerung der Angiogenese und der Vasopermeabilität führen, mit der Folge einer weiteren Zunahme der Liquorproduktion. Ein solcher Einfluss wurde vermutet für den im Morbus Alzheimer auftretenden Hydrocephalus ex vacuo (Stopa et al., 2001); nun wäre zu eruieren, inwieweit dies auch für andere Formen gilt.

In einer Studie von Koehne et al. wurden bereits deutlich erhöhte Konzentrationen von VEGF im Liquor von Kindern mit Hydrocephalus nachgewiesen, was die Hypothese stützen würde.

In der gleichen Arbeit wird erwähnt, dass VEGF eine negative Korrelation mit dem Alter, aber keine Korrelation mit dem Geschlecht zeigt (Koehne et al., 2002).

Auch Heep et al. fanden im Liquor von Neugeborenen mit Hydrocephalus höhere VEGF-Konzentrationen als bei gesunden Kontrollen und führten dies auf einen erhöhten Hirndruck und die damit einhergehende chronische Gewebshypoxie zurück. Außerdem waren im Liquor von Frühgeborenen mit posthämorrhagischem Hydrocephalus signifikant höhere VEGF-Konzentrationen zu messen als bei Neugeborenen mit kongenitalem nichthämorrhagischem Hydrocephalus und Kontrollen (Heep et al., 2004).

Für andere Ätiologien des Hydrocephalus sind die Literaturangaben heterogen: Peles et al. fanden bei bestimmten ZNS-Tumoren im Liquor deutlich erhöhte VEGF-Konzentrationen, während Ribom et al. das Zytokin bei Tumorpatienten gar nicht nachweisen konnten (Peles et al., 2004; Ribom et al., 2003).

Interessant im Rahmen unserer Studie war auch, wie es sich mit den VEGF-Konzentrationen bei Shuntinsuffizienzen verhält, die häufig mit erhöhtem intrazerebralem Druck und damit hypothetisch auch Hypoxie einhergehen, welche die Expression des Wachstumsfaktors triggert.

1.9.3. bFGF

Der Basic fibroblast growth factor (bFGF oder FGF-2) ist ein fibrogenes Zytokin, welches in vielen Geweben exprimiert wird. Im Gehirn sind dies vorwiegend Astrozyten, Gefäßendothel, Ependym und der Plexus choroideus.

Die Transkription und Freisetzung wird durch mechanische Verletzungen sowie Hypoxie bzw. Ischämie induziert (Sakaki et al., 1995).

BFGF wirkt auf alle sich aus dem Mesoderm und Neuroektoderm ableitenden Zellen (Neuronen, Glia, Meningen, Endothel etc.) und zeigt dort mitogene, angiogenetische und wachstumsfördernde Eigenschaften. Insgesamt sind neuroprotektive Effekte dieses Zytokins anzunehmen (Cavanagh et al., 1997), beispielsweise fanden Tanaka et al., dass bFGF nach Hypoxie dazu beiträgt, den regionalen Blutfluss zu verbessern (Tanaka et al., 1995).

Andere Autoren schreiben ihm sogar eine Schlüsselrolle in der Regulation der Neurogenese zu (Ghosh & Greenberg, 1995). Auch wirkt bFGF als starker Vasodilatator.

Das Zytokin wird im Liquor gefunden, in den es wahrscheinlich durch das Plexusepithel sezerniert wird (Stopa et al., 2001). Es wird eine Rolle in der Regulation der Liquorproduktion vermutet, da unter einer hochdosierten Zufuhr von bFGF bei Affen eine Proliferation von Plexusepithel und Ependym beobachtet wurde.

Beim Menschen ist dieser Mechanismus aber dem Anschein nach nicht der Hauptgrund für die Entwicklung eines Hydrocephalus (Hakvoort & Johanson, 2000). Hierfür werden eher die Fibrose und Kollagenablagerungen an den Arachnoidalgranulationen des Sinus sagittalis superior verantwortlich gemacht, wodurch der Liquorabfluss zunehmend behindert wird. Im Rattenmodell, bei Mäusen und bei Seidenäffchen wurde durch intraventrikuläre Infusion von bFGF eine Ventrikelvergrößerung bis hin zum Hydrocephalus induziert (Johanson et al., 1999; Pearce et al., 1996; Ohmiya et al., 2001). Neben der direkten fibrogenen Wirkung von

bFGF reguliert es auch die Sekretion von Plasminogen-Aktivatoren durch endotheliale Zellen und Astrozyten. Durch die einsetzende Fibrinolyse könnte es zur vermehrten Freisetzung von TGF- β 1 und weiteren fibrogenen Zytokinen kommen, welche die Faserbildung zusätzlich verstärken (Whitelaw et al., 1999). Ähnlich wie bei TGF- β 1 kann man sich daher auch bei bFGF die Frage stellen, ob es an der Genese von reaktiven Shuntinsuffizienzen beteiligt sein könnte.

In neueren Studien wurde über einen weiteren Mechanismus der Genese des Hydrocephalus durch Infusion von bFGF berichtet: Ausgehend von der These, dass bFGF als hyperosmolare Flüssigkeit den osmotischen Gradienten des Liquors verändert, führt dies in der Folge zum Einstrom von Flüssigkeit mittels Sekretion aus dem Plexus choroideus oder aus dem Extrazellulärraum des Gehirns und induziert damit einen Hydrocephalus (Krishnamurthy et al., 2009).

Im Zusammenhang mit dem angiogenetischen Potential dieses Zytokins stellten Li et al. fest, dass bFGF im Liquor von Kindern mit Hirntumoren verstärkt nachweisbar ist (Li et al., 1994). Malek et al. fanden, dass bFGF bei verschiedenen Formen des kongenitalen Hydrocephalus und bei Tumorpatienten im Liquor erhöht ist (Malek et al., 1997).

Es stellt sich die Frage, ob dies auch in unserem Patientenkontext der Fall ist.

Trotz seiner neuroprotektiven Eigenschaften kann bFGF also im extrazellulären Milieu des ZNS Schaden anrichten, wenn es überexprimiert wird. Inwieweit sich daraus Aussagen hinsichtlich der Prognose möglicher Komplikationen ableiten lassen, bleibt zu erforschen.

Zu bedenken ist, dass hohe Level des Zytokins nicht nur als Ursache, sondern auch als Folge von Komplikationen, welche mit einem erhöhten intrazerebralen Druck einhergehen, infrage kommt. Die dadurch vermittelte Hypoxie könnte in diesem Fall eine vermehrte Expression von bFGF zur Folge haben.

1.9.4. IL-6

Interleukin-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches von Monozyten, Makrophagen, aktivierten T-Zellen, Endothelzellen sowie Fibroblasten freigesetzt wird. Die Wirkungen beziehen vor allem stimulatorische und wachstumsfördernde Effekte auf diverse Zellen des Immunsystems ein. IL-6 ist außerdem das wichtigste Stimulans für Akut-Phase-Proteine (Fibrinogen, CRP) und fördert somit die entzündliche Reaktion. Auch neuroprotektive Eigenschaften werden dem Zytokin zugeschrieben. Ein sekretorischer Reiz sind unter anderem hypoxische Zustände (Hagberg et al., 1996; Savman et al., 1998). Oft findet man

erhöhte Konzentrationen nach Subarachnoidalblutungen (Mathiesen et al., 1993), welche vermutlich aus dem Blut selbst stammen. IL-6 ist im Liquor auch nach traumatischer Hirnverletzung erhöht (Bell et al., 1997).

Signifikant hohe Konzentrationen von IL-6 wurden bei Kindern mit posthämorrhagischer Ventrikeldilatation beobachtet (Savman et al., 2002; Killer et al., 2010), was zu einer Schädigung der weißen Substanz beitragen kann.

Heep et al. fanden keine signifikanten Unterschiede in der Liquor-IL-6-Konzentration bei Kindern mit Hydrocephalus zwischen den einzelnen Ursachen der Erkrankung (Hydrocephalus bei Spina bifida, nichthämorrhagisch-triventrikulär und posthämorrhagisch). Die medianen IL-6-Werte waren dabei niedrig (Heep et al., 2006; Heep et al., 2004).

Die Präsenz hoher Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 im Liquor kann auf das Vorhandensein einer Shunt-Infektion hindeuten (Sensitivität 80%, Spezifität 98%) und als frühes Instrument zur Diagnose bakterieller Infektionen im Liquor genutzt werden (Asi-Bautista et al., 1997). Auch Baumeister et al. fanden bei bakterieller Ventrikulitis extrem hohe Liquor-IL-6 Konzentrationen (8000-61000 pg/ml) (Baumeister et al., 2000).

Bisher wurde allerdings keine Korrelation zwischen der Konzentration der proinflammatorischen Zytokine und folgender Shuntabhängigkeit gefunden, lediglich eine intensive und verlängerte Entzündungsreaktion ließ sich feststellen.

Hypothetisch könnte man dennoch einen Zusammenhang zwischen einer durch IL-6 angezeigten verstärkten Entzündung und der Prognose einer Ventrikeldilatation vermuten, beispielsweise über Entzündungsprodukte, die die Resorptionswege in den Arachnoidalzotten verlegen. Auch der Kompetenz eines liegenden Shunts ist eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion sicherlich nicht zuträglich, so dass auch der Zusammenhang der IL-6-Konzentration mit Shuntinsuffizienzen untersucht werden sollte.

1.9.5. IGF-1 und Leptin

Für diese Parameter ließen sich im Zusammenhang mit Hydrocephalus, seiner Genese und seinen Auswirkungen sowie mit der Prognose keine Veröffentlichungen finden.

Eventuell könnten diese neuroprotektiven Faktoren für die Verbesserung des Stoffwechsels im ZNS in der Situation einer Schädigung eine Rolle spielen. Aus diesem Grund sollten versuchsweise zunächst Einzelmessungen durchgeführt werden, anhand derer schließlich eine endgültige Entscheidung über die Einbeziehung in die Studie getroffen wird.

2. Zielsetzung

Folgende Fragestellungen sollten in dieser Studie beantwortet werden:

1. Treten in unserem Patientenkollektiv innerhalb von zwei Jahren nach Probenentnahme Komplikationen im Sinne von Shuntinsuffizienzen auf, und falls ja, wodurch sind diese bedingt?
2. Gibt es einen oder mehrere Parameter, mit dessen Hilfe man eine Voraussage über das zu erwartende Risiko einer Shuntinsuffizienz treffen kann?
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen den Zytokinkonzentrationen im Liquor oder Serum von Kindern mit Hydrocephalus und dem Komplikationsrisiko, insbesondere dem Risiko für revisionspflichtige Shuntinsuffizienzen aufgrund einer reaktiven Ursache?
 - Spielen fibrogene Faktoren wie bFGF oder TGF- β 1 eine Rolle bei durch (bindegewebige) Obstruktion verursachten Shuntinsuffizienzen?
 - Ist das Risiko für nachfolgende Shuntinfektionen bei erhöhten IL-6-Konzentrationen vergrößert?
4. Sind bestimmte Zytokine während einer bereits eingetretenen Shuntinsuffizienz aufgrund einer reaktiven Ursache erhöht?
5. Bestehen Konzentrationsunterschiede der einzelnen Zytokine zwischen den verschiedenen Ursachen der Erkrankung?
6. Gibt es Korrelationen mit Alter oder Geschlecht der Patienten?
7. Gibt es Korrelationen der Zytokinkonzentrationen in Liquor und Serum?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Untersucht wurden Liquor- und korrespondierende Serumproben von Kindern mit Hydrocephalus im Alter zwischen 6 Tagen und 17 8/12 Jahren, die konsekutiv in der Klinik für Kinderchirurgie der Universität Leipzig behandelt wurden und sich in den Zeiträumen vom 25.02.2000 bis 02.08.2000 oder vom 14.01.2003 bis 07.12.2004 aufgrund dieser Erkrankung einem Eingriff unterziehen mussten.

Die genaue Zusammensetzung des Patientenkollektivs wird im Kapitel „Ergebnisse“ beschrieben.

Für die spätere Auswertung wurden die Patienten in folgenden Kategorien in Gruppen eingeteilt:

3.2. Untersuchte Kategorien

1. Alter des Patienten bei Probenentnahme
2. Geschlecht des Patienten
3. Internistischer Allgemeinzustand (Infektionszeichen)
4. Ursache der Erkrankung Hydrocephalus (Ätiologie)
5. Art der zum Entnahmezeitpunkt durchgeführten Operation: Erstanlage oder Revision
6. falls es sich um eine Revision handelte: aufgrund „reaktiver“ oder „mechanischer“ Shunt dysfunktion (Ursache der Revision)
7. Auftreten einer Shuntinsuffizienz infolge „reaktiver“ Ursachen innerhalb von 24 Monaten nach Probenentnahme

Im Folgenden werden die Kriterien der Zuordnung der Proben zu Gruppen innerhalb dieser Kategorien beschrieben.

3.2.1. Alter

Um Altersabhängigkeiten der untersuchten Zytokine zu berücksichtigen, wurde der Parameter „Alter“ als lineare Größe mit einbezogen.

3.2.2. Geschlecht

Einige der Zytokine weisen bekanntermaßen Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf. Natürlicherweise wurden die Patienten in

1. weiblich
2. männlich

unterteilt.

3.2.3. Entzündungs- oder Infektzeichen

Die Frage nach Entzündungs- oder Infektzeichen ist insofern wichtig, als dass einige der untersuchten Zytokine direkt dadurch beeinflusst werden.

Die Einteilung wurde anhand der Parameter C-reaktives Protein (CRP) im Serum, Leukozytenzahl und klinische Infektzeichen vorgenommen. Waren letztere irgendwann im Zeitraum von einer Woche vor bis zum Tag der Probenentnahme vorhanden oder waren das CRP auf $>5\text{mg/l}$ oder die Leukozyten stark erhöht, wurde angenommen, dass eine Entzündung vorliegt. Waren die Entzündungsparameter erst nach der Operation erhöht, so galt der Patient als zur Abnahme gesund, da in diesem Fall die abgenommenen Proben wahrscheinlich nicht mehr beeinflusst wurden.

Die Proben wurden in folgende Gruppen eingeordnet:

1. keine Entzündung / Infekt
2. Entzündung / Infekt vorliegend
0. Allgemeinzustand mangels Daten nicht bekannt

3.2.4. Ätiologie des Hydrocephalus

Im Patientenkollektiv traten Hydrocephali unterschiedlicher Ursachen auf.

Ausgehend von der Hypothese, dass dabei jeweils verschiedene Zellen (z.B. Endothelien, Thrombozyten, Leukozyten, Tumorzellen) beteiligt sind, stellten wir uns die Frage, ob auch Zytokine in verschiedenen Mustern beteiligt sind.

Deshalb wurden die Patienten in folgende ätiologische Gruppen unterteilt:

1. posthämorrhagisch (diese Kategorie wurde auch gewählt, wenn zusätzlich Hirnfehlbildungen vorlagen, in der Annahme, dass die hämorrhagische Komponente die Zusammensetzung des Liquors stärker beeinflusst)
2. postmeningitisch (bakteriell, ohne intrauterine Toxoplasmose)
3. primäre ZNS-Fehlbildung (einschließlich Myelomeningozele mit oder ohne Arnold-Chiari-Malformation, Kephalozele, Arachnoidalzyste, Dandy-Walker-Malformation, Holoprosenzephalie, x-chromosomal-rezessive Vererbung, Hydrocephalus unklarer Genese ohne Hinweis auf eine stattgehabte Blutung oder Entzündung oder einen Tumor) und intrauterine Toxoplasmose
4. tumorbedingt
0. keine Zuordnung mangels Daten möglich

Zusätzlich wurden die Erkrankungsursachen gesondert für Patienten mit Shunterstanlagen zum Entnahmezeitpunkt untersucht, da diese im Allgemeinen erstens zeitlich näher am ursächlichen Ereignis liegen und zweitens Zell- und Liquorveränderungen, auch der betrachteten Zytokine, durch vorangegangene Operationen am ZNS nicht auszuschließen sind. Hierbei wurden die gleichen Kategorien wie oben zugrunde gelegt.

3.2.5. Art der Operation: Erstanlage oder Revision

Die Eingriffe, bei denen die Probengewinnung stattfand, wurden aus unterschiedlichen Anlässen durchgeführt. Unterschieden wurde zunächst danach, ob dies zu einem Zeitpunkt vor bzw. während der Shunterstanlage geschah („Erstanlagen“), oder ob es sich um eine Shuntrevision oder einen anderen Eingriff bei bereits vorher liegendem Shunt handelte („Revisionen“). Demnach entstanden folgende Kategorien:

1. Shunterstanlage
2. Revision

3.2.6. Ursache der Revision

Bei letzteren wurde weiter nach der eigentlichen Ursache, die zur Shuntinsuffizienz führte, geforscht. Hierbei wurde eine Einteilung in „mechanische“ und „reaktive“ Ursachen vorgenommen. Auch diagnostische Ventrikelpunktionen bei liegendem Shunt, bei denen keine Shuntrevision durchgeführt wurde, wurden nach diesen Kriterien weiter unterteilt.

Unter einer „reaktiven“ (oder „biologischen“) Ursache wurden all jene Zustände subsumiert, die hypothetisch aufgrund einer Veränderung in der Liquorzusammensetzung entstehen können, bzw. die möglicherweise dazu in der Lage sind, eine Liquorveränderung zu induzieren. Zu diesen rechneten wir die Verlegung des Schlauchsystems durch Gewebsdebris, Plexusgewebe oder Blutabbauprodukte, das Festwachsen des Shunts durch Bindegewebe oder Plexusgewebe sowie Entzündungen. Ausschlaggebend für die Eingruppierung waren die Angaben im Operationsbericht sowie die Einschätzung des behandelnden Arztes.

Diese Kategorie („Revision aus reaktiver Ursache“) wurde auch gewählt, wenn einer dieser Zustände vorlag, d.h. im OP-Bericht erwähnt wurde, aber nicht eindeutig als Ursache der Shuntinsuffizienz zu eruieren war, beispielsweise bei durchgängigem, bildgebend disloziertem Ventrikelkatheter, der gleichzeitig festgewachsen war. Dies geschah aus der Überlegung heraus, dass ein „Zuviel“ an Gewebeproduktion vorliegen könnte, welches eventuell in Zusammenhang mit der Liquorzusammensetzung stehen könnte.

Als „mechanisch“ wurden Ursachen einer Shuntinsuffizienz bezeichnet, denen hypothetisch keine initiale Liquorveränderung zugrunde liegt oder zu erwarten ist, also Dekonnektion, Dislokation, Abknickung oder nicht mehr ausreichende Länge des Shunts.

Folgende Kategorien wurden also bei den Revisionen unterschieden:

1. Shuntrevision oder sonstige Liquorentnahme bei liegenden Shunt aufgrund einer „reaktiven“ Ursache
2. Shuntrevision oder sonstige Liquorentnahme bei liegendem Shunt aufgrund einer „mechanischen“ Ursache

3.2.7. Revisionsrisiko = Auftreten einer revisionspflichtigen Shuntinsuffizienz aufgrund reaktiver Ursachen innerhalb von 24 Monaten nach Entnahme

Eines der Hauptanliegen dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob es einen Parameter im Liquor oder Serum von Kindern mit Hydrocephalus gibt, mit dessen Hilfe man eine Voraussage über das zu erwartende Risiko einer Shuntinsuffizienz treffen kann.

Da sich rein „mechanische“ Komplikationen wie Dekonnektion, Dislokation oder nicht mehr ausreichende Länge des Shunts durch Wachstum des Patienten sicherlich nicht durch Liquor- oder Serumzytokine vorhersagen lassen, wurde nur das Eintreten einer Revisionspflichtigkeit aufgrund „reaktiver“ Ursachen nach obiger Definition innerhalb von 24 Monaten nach

Probenentnahme untersucht. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da alle hier eingeschlossenen Patienten bis mindestens zum Ende dieses Zeitraums beobachtet wurden.

Die Einordnung geschah nach denselben Kriterien, wie sie im Abschnitt „Ursache der Revision“ beschrieben wurden. Als „reaktive“ Ursache wurden demnach das Eintreten einer Shuntinsuffizienz infolge Obstruktion durch Gewebsdebris, Plexusgewebe oder Blutabbauprodukte, Festwachsen des Shunts durch Bindegewebe oder Plexusgewebe sowie Entzündungen gewertet. Ausschlaggebend für die Eingruppierung waren wiederum die Angaben im Operationsbericht sowie die Einschätzung des behandelnden Arztes.

Patienten, die sich ausschließlich Revisionen aus mechanischen Ursachen (Dekonnektion, Dislokation, nicht mehr ausreichende Shuntlänge) unterziehen mussten, wurden ebenso wie Patienten, die keine Shuntinsuffizienz erlitten, in die Vergleichsgruppe eingeordnet.

Unterschieden wurden folgende Kategorien:

1. mindestens eine Revision durch „reaktive“ Ursache innerhalb der folgenden 24 Monate
2. keine Revision durch „reaktive“ Ursache innerhalb der folgenden 24 Monate (lediglich mechanische Ursache oder gar keine Revision)

Zusätzlich wurde die Vorhersagekraft von Liquor- und Serumzytokinen für das Revisionsrisiko für Erstanlagen und Revisionen bei Entnahme getrennt untersucht.

Die Einteilungskriterien entsprechen den oben genannten.

3.3. Erfassung der klinischen Daten

Die klinischen Daten wurden anhand der Angaben des Operators und des Operationsberichtes sowie aus den Patientenakten der Kinderchirurgie erhoben und in einer Exceltabelle erfasst. Eine Kopie des Erhebungsbogens findet sich im Anhang (Anlage 1).

Im Anschluss wurden die Patienten in Absprache mit den behandelnden Ärzten in Kategorien eingeteilt, welche im Abschnitt „Untersuchte Kategorien“ näher beschrieben sind.

3.4. Proben

Insgesamt wurden 54 Liquorproben, drei Subduralflüssigkeitsproben und 41 korrespondierende Serumproben von 45 Kindern gewonnen.

Die Proben fielen bei diagnostisch oder therapeutisch indizierten Eingriffen (diagnostisch-therapeutischen Ventrikelpunktionen, Erstanlagen einer Ableitung oder Ableitungsrevisionen)

an und waren übrig, da aufgrund der Erkrankung bei allen Patienten zuviel Liquor bzw. Subduralflüssigkeit in den Ventrikelräumen bzw. im Subarachnoidalraum vorhanden war. Ansonsten wäre der verwendete Liquor verworfen worden.

3.4.1. Eingeschlossene Proben

In die Studie einbezogen wurden nur makroskopisch einwandfreie Liquor- und Serumproben von Patienten, die im Laufe der Untersuchung shuntpflichtig waren oder wurden.

Wenn möglich, wurden Liquor-Serum-Paare gewonnen, ansonsten nur Liquor.

Von einigen Patienten wurden mehrere Proben untersucht, da sie sich in den genannten Zeiträumen mehrmals einer Operation unterzogen.

Somit werteten wir 51 Liquores und 40 Seren von 40 Kindern mit manifestem Hydrocephalus aus.

Bei einigen Proben war allerdings nicht genügend Material vorhanden, so dass nicht alle Zytokinkonzentrationen bestimmt werden konnten. Daraus ergibt sich bei einigen Untersuchungen eine abweichende Fallzahl.

3.4.2. Probenausschluss

Drei der ursprünglich entnommenen Proben stellten sich bei näherer Betrachtung als Subduralflüssigkeit heraus, diese wurden zwar untersucht, aber schließlich nicht in die Auswertung einbezogen.

Zwei der Patienten, von denen Proben gewonnen wurden, zeigten bis zum Abschluss der Untersuchung keine ableitungsbedürftige Druckentwicklung und erhielten keinen Shunt, so dass die Proben zwar gemessen, aber ebenfalls nicht ausgewertet wurden. Dabei handelte es sich einmal um einen Hydrocephalus ex vacuo nach posthypoxischer Hirnatrophie und einen bis dato kompensierten Hydrocephalus.

Weiterhin war die Liquorprobe eines Patienten (von dem eine zweite Probe zu einem späteren Zeitpunkt entnommen wurde) makroskopisch hämolytisch und zeigte bei vier der sechs gemessenen Zytokinkonzentrationen extrem hohe Werte, die vermutlich durch die Hämolyse entstanden. Aus diesem Grund wurden auch dieser Liquor sowie die zugehörige Serumprobe von der Analyse ausgeschlossen.

Im Folgenden wird nur noch auf die tatsächlich ausgewerteten Proben und Patienten eingegangen.

3.4.3. Probenentnahme und Vorbehandlung

Die Liquores wurden während diagnostisch oder therapeutisch indizierten Ventrikelpunktionen, Shuntanlagen oder Shuntrevisionen aus den Hirnventrikeln bzw. bei einer Patientin aus einer Arachnoidalzyste gewonnen. Auch die Serumentnahme erfolgte im Laufe dieses Eingriffs.

Anschließend wurden die Proben 10 Minuten bei 250g bei 4° Celsius zentrifugiert, danach bei -80° Celsius eingefroren und bis zur Messung gelagert.

3.5. Laboruntersuchungen

3.5.1. Untersuchte Zytokine

Die gesammelten Liquor- und Serumproben wurden auf die Konzentration folgender sechs Zytokine untersucht:

- Basic fibroblast growth factor (bFGF)
- Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Interleukin 6 (IL-6)
- Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)
- Leptin

3.5.2. Meßmethode

Sämtliche Messungen der Zytokinkonzentrationen in Liquor und Serum wurden mit handelsüblichen ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay)-Kits von Quantikine® der Firma R&D Systems Inc., Minneapolis, durchgeführt.

Dabei werden mit für das untersuchte Zytokin spezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatten mit den Liquor- und Serumproben inkubiert, wobei die gesamte in den Proben vorhandene Menge des jeweiligen Zytokins durch die immobilisierten Antikörper gebunden wird. Nach Ablauf der Inkubationsphase werden alle ungebundenen Substanzen durch Waschen entfernt, so dass nur noch das gebundene Zytokin zurück bleibt. Danach wird ein wiederum für das jeweilige Zytokin spezifischer polyklonaler Antikörper zugesetzt, an welchen ein Enzym gebunden ist. Dieser zweite Antikörper bindet ebenfalls an

das in den Mikrotiterplatten gebundene Zytokin, wobei ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex entsteht. Nach mehreren Waschvorgängen, die dazu dienen, die überschüssigen Moleküle zu entfernen, wird die Substratlösung (Chromogen) zugesetzt. Das Substrat wird durch das an den zweiten Antikörper gebundene Enzym farblich umgewandelt, wobei sich die Farbe proportional zur Konzentration des im ersten Schritt gebundenen Zytokins entwickelt. Die Farbentwicklung wird durch Zugabe der Stopplösung unterbrochen und die Intensität der Farbe mit einem Photometer gemessen. Daraus wird schließlich die Konzentration des Zytokins in der Probe berechnet.

Die Behandlung und Messung der Proben erfolgte nach Vorschrift des Herstellers der verwendeten ELISA-Kits.

Für die Bestimmung von IGF-1 wurden die Seren nach Anweisung des Herstellers angesäuert, um sie von den Bindeproteinen freizusetzen.

Ebenso wurden die Proben für die Messung von TGF- β 1 mit den entsprechenden Reagenzien des Herstellers vorbehandelt, um dieses von der latenten in die immunreaktive Form zu überführen.

Für die Leptin-Bestimmung wurden die Seren, wie in der Gebrauchsanweisung beschrieben, 100-fach verdünnt, während die Liquores aufgrund der dort niedrigeren Konzentration unverdünnt eingesetzt wurden.

Die Sensitivität der verwendeten Assays, die wir in dieser Studie als Konzentration des kleinsten Standards x Verdünnungsfaktor festsetzten, lag für bFGF bei 10 pg/ml, für TGF- β 1 bei 936 pg/ml und für VEGF wurde sie auf 15,6 pg/ml festgelegt. IL-6 konnte ab einer Konzentration von 3,12 pg/ml nachgewiesen werden, IGF-1 im Liquor ab 0,094 ng/ml und im Serum ab 9,4 ng/ml und für Leptin lag die Detektionsgrenze bei 15,6 pg/ml im Liquor und 1560 pg/ml im Serum.

Alle Messungen wurden, sofern es die Probenmenge erlaubte, in Doppelbestimmung durchgeführt und der Mittelwert gebildet.

Da wir nichtparametrische Verfahren einsetzten, wurden Werte, die unter dem kleinsten Standard lagen, mit der Hälfte desselben gerechnet, Werte, die über dem größten Standard lagen, mit dem doppelten desselben.

3.6. Statistische Auswertung und Graphen

Bei allen Untersuchungen wurde berücksichtigt, dass die Daten schon aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht normalverteilt waren. Deshalb fanden grundsätzlich nichtparametrische Tests Anwendung.

Die Korrelationsanalyse für das Alter und die Zytokinkonzentrationen sowie die Zytokinkonzentrationen untereinander wurde mit der Spearman-Rangkorrelation durchgeführt. Bei den restlichen Tests wurde der exakte Kruskal-Wallis-Test verwendet und dann die p-Werte mit der All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method) bestimmt. Bei einem p-Wert von $< 0,05$ wurden die Unterschiede als signifikant gewertet.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS verwendet.

Die graphische Darstellung erfolgte im Allgemeinen als Boxplots mit Median, 25%- und 75%-Quantil sowie Whiskers, die jeweils das 10%- und das 90%-Quantil begrenzen.

Die Graphen wurden mit dem Programm SigmaPlot erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Verteilung der Patienten und Proben in den Kategorien

Wie im Kapitel Material und Methoden beschrieben, wurden 51 Liquorproben und 40 Serumproben von 40 Kindern in diese Studie einbezogen.

Zunächst soll die zahlenmäßige Verteilung der Patienten und Proben in den verschiedenen Kategorien dargestellt werden.

4.1.1. Alter

Zum Zeitpunkt der Probenentnahme waren die Kinder zwischen 6 Tagen und 17 8/12 Jahren alt. Im Mittel betrug das Alter der Patienten 48,8 Monate, der Median lag bei 5,7 Monaten.

Die folgende Abbildung gibt die Verteilung der Proben innerhalb der Altersgruppen wider.

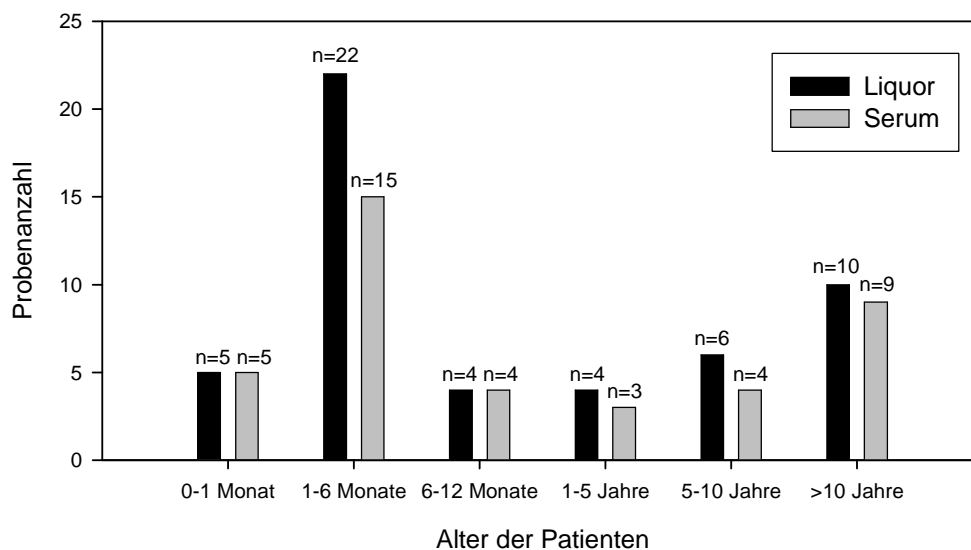


Abbildung 1: Altersverteilung der Proben

4.1.2. Geschlecht

15 (37,5%) der einbezogenen Patienten waren weiblichen Geschlechts, 25 (62,5%) männlichen Geschlechts. Die folgende Abbildung zeigt die Geschlechtsverteilung bei Liquor- und Serumproben.

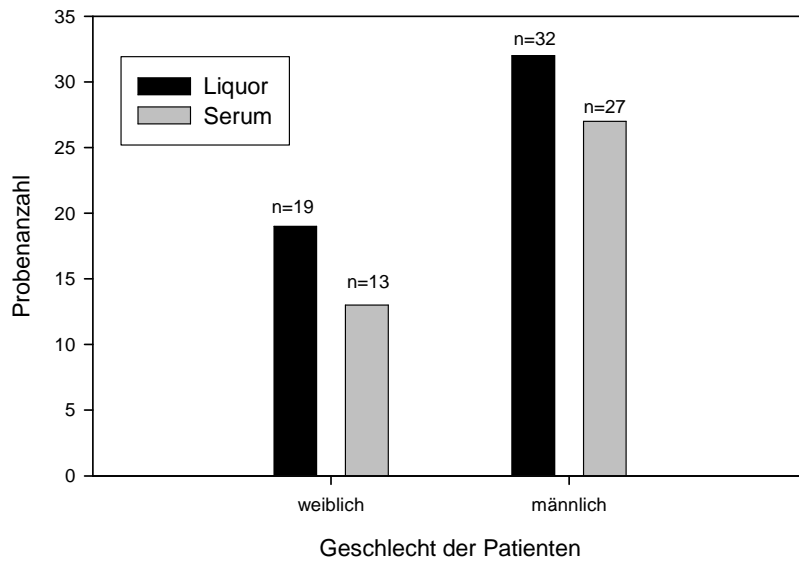


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Proben

4.1.3. Infektzeichen

Entsprechend der im Kapitel Material und Methoden genannten Kriterien waren die Patienten bei 34 Liquor- und 27 Serumproben im Zeitraum von einer Woche vor bis zur Entnahme frei von Infektionszeichen.

14 bzw. 11 Proben stammten hingegen von Patienten, die in diesem Zeitraum Infektzeichen oder ein erhöhtes CRP oder stark erhöhte Leukozytenzahlen aufwiesen. Von diesen litt eine Patientin, von der jeweils eine Liquor- und eine Serumprobe stammten, an einer Sepsis mit ZNS-Beteiligung.

Bei drei Patienten war der Allgemeinzustand im Nachhinein nach Aktenlage nicht mehr zu ermitteln.

Damit ergibt sich folgende Verteilung:

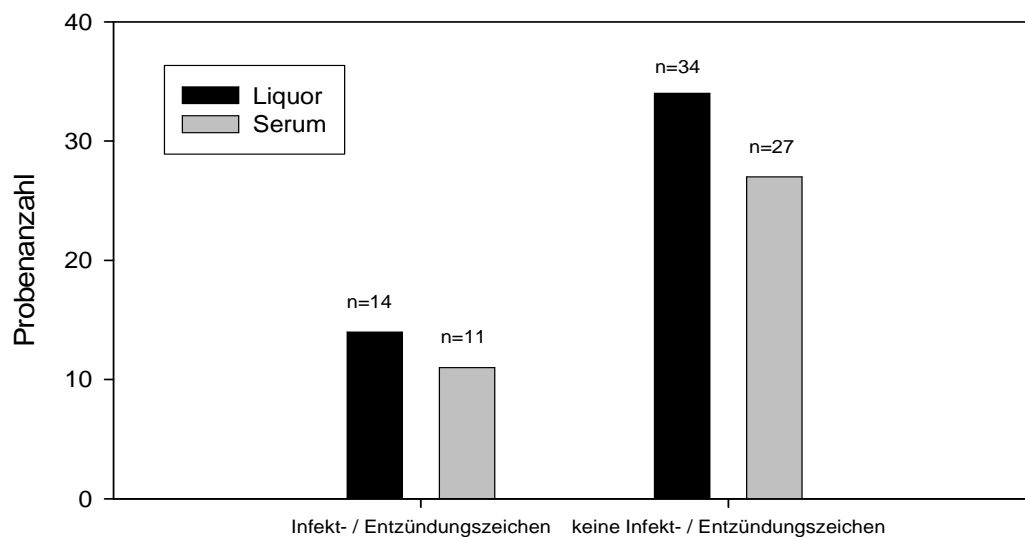


Abbildung 3: Verteilung der Proben von Patienten mit und ohne Infektzeichen

4.1.4. Ätiologie des Hydrocephalus

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über alle im Patientenkollektiv vorkommenden Erkrankungsursachen.

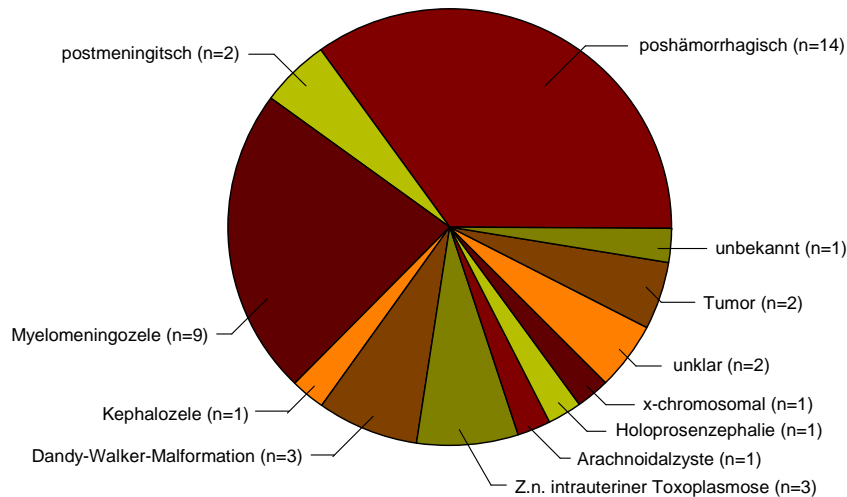


Abbildung 4: Verteilung der Erkrankungsursachen im Patientengut, n = 40
unklar = ohne Hinweis auf stattgehabte Blutung, Entzündung oder Tumor

Im Patientenkollektiv fanden sich 14 Patienten, die nach einer Ventrikel- oder ZNS-Blutung in der Neonatalperiode einen Hydrocephalus entwickelten. Bei zwei Patienten war die Erkrankung Folge einer bakteriellen Meningitis in den ersten Lebenswochen, welche bei einem Patienten durch B-Streptokokken, bei der anderen Patientin durch E.coli ausgelöst worden war. Weiterhin wurden 9 Fälle mit Myelomeningozele mit oder ohne Arnold-Chiari-Malformation und ein Patient mit einer Kephalozele, die jeweils mit einem Hydrocephalus vergesellschaftet waren, in die Untersuchung einbezogen. Drei Patienten litten an Dandy-Walker-Varianten, und bei weiteren drei Patienten war der Wasserkopf Folge einer intrauterinen Toxoplasmen-Infektion. Bei jeweils einem Patienten lag ein konnataler Hydrocephalus bei lobärer Holoprosenzephalie bzw. durch x-chromosomale Vererbung vor. Eine Patientin wurde aufgrund einer raumfordernden Arachnoidalzyste behandelt, die abgeleitet werden musste und aus welcher der Liquor stammte. In zwei Fällen war ein Tumor die Ursache eines Hydrocephalus occlusus, dabei handelte es sich einmal um ein pilozytisches Astrozytom WHO-Grad I, einmal um mehrere unreife Teratome WHO-Grad IV. Ferner war bei zwei Patienten die Ursache unklar, es gab aber keinen Hinweis auf eine stattgehabte Blutung, Entzündung oder einen Tumor.

Ein Patient konnte keiner der Gruppen zugeordnet werden, da bei ihm die Ursache nicht eindeutig aus den Akten herauszulesen war. Es handelte sich dabei um alte Akten aus den Jahren 1988/89.

Von einigen Patienten wurden mehrere Liquor- und Serumproben entnommen, von anderen nur Liquor- und keine Serumproben. Aus diesem Grund verschieben sich die Häufigkeiten der Erkrankungsursachen bei den Proben, was in der folgenden Abbildung zusammengefasst ist.

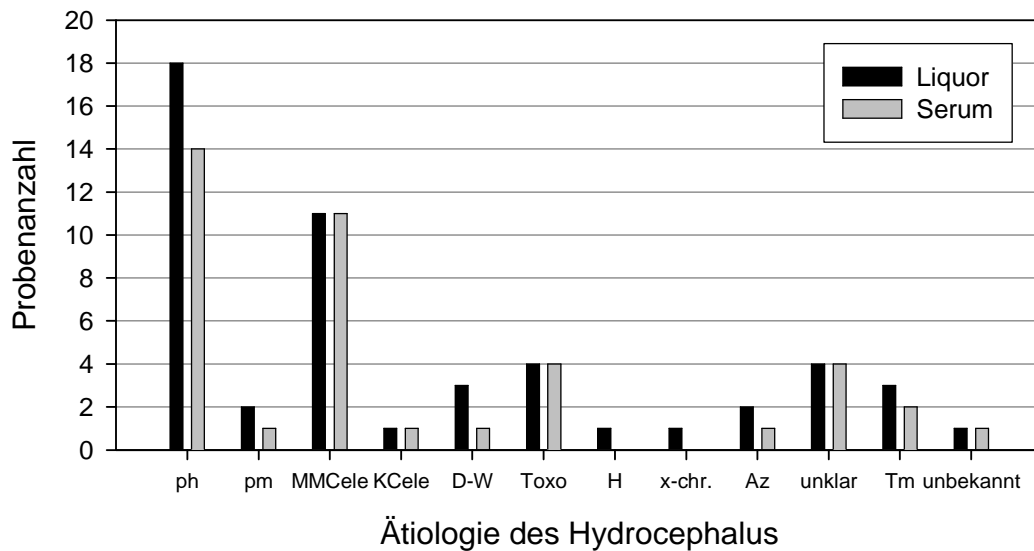


Abbildung 5: Häufigkeiten der Erkrankungsursachen bei Liquor- und Serumproben
 ph = posthämorrhagisch, pm = postmeningitsch, MMCele = Myelomeningozele, KCele = Kephalozele, D-W = Dandy-Walker-Malformation, Toxo = Z.n. intrauteriner Toxoplasmose, H = Holoprosenzephalie, x-chr. = x-chromosomal, Az = Arachnoidalzyste, unklar = ohne Hinweis auf stattgehabte Blutung, Entzündung oder Tumor, Tm = Tumor

Für die statistische Auswertung wurden die Erkrankungsursachen in ätiologische Gruppen zusammengefasst. Dabei ergab sich folgendes Bild:

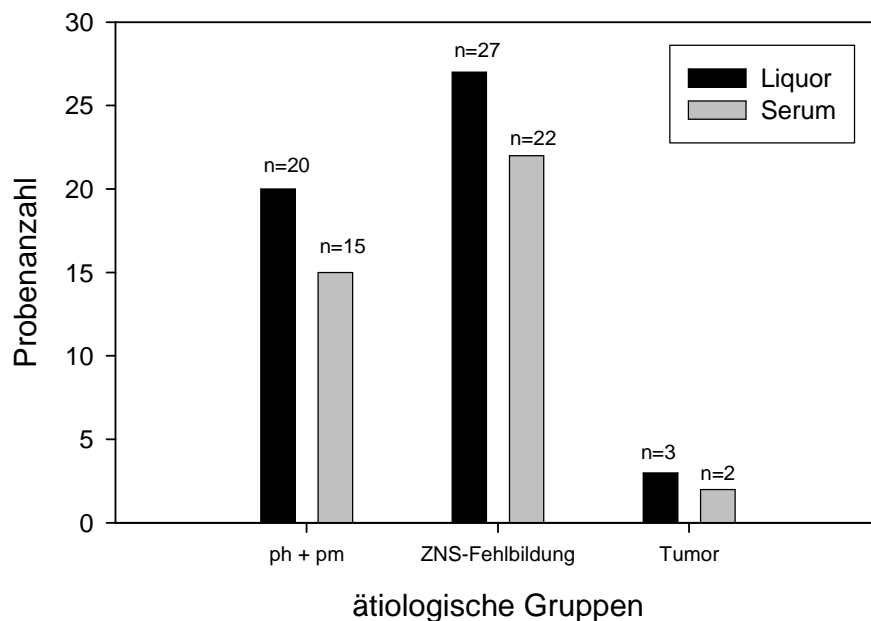


Abbildung 6: Häufigkeiten der Erkrankungsursachen bei Liquor- und Serumproben (gruppiert)
 ph = posthämorrhagisch, pm = postmeningitsch

Weiterhin wurden die Ursachen der Erkrankung getrennt für alle Proben untersucht, die vor oder während der Shunterstanlage entnommen wurden, da aufgrund der hier im Allgemeinen kürzeren Erkrankungsdauer ein größerer Einfluss auf die Liquorzusammensetzung zu erwarten war.

Hierbei wurden die gleichen Kategorien wie oben zugrunde gelegt.

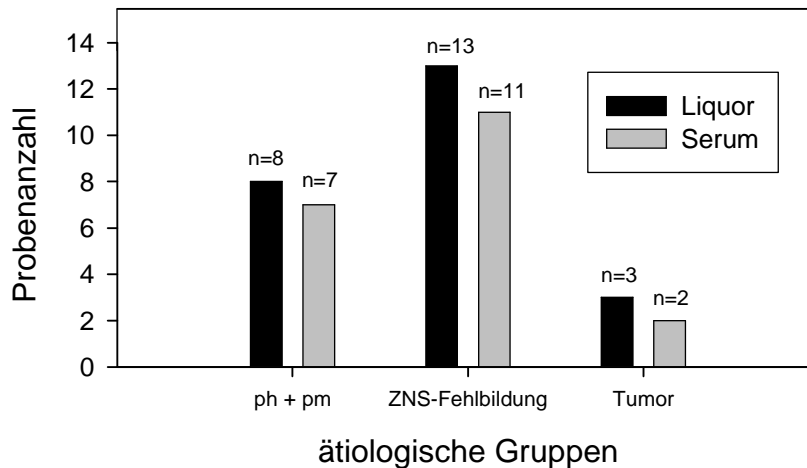


Abbildung 7: Häufigkeiten der Erkrankungsursachen bei Liquor- und Serumproben bei Erstanlagen (gruppiert), ph = posthämorrhagisch, pm = postmeningitisch

In die erste Gruppe fielen sieben Liquores und sechs Seren von Patienten mit posthämorrhagischem Hydrocephalus und jeweils eine Probe von einem Patienten mit postmeningitischem Hydrocephalus nach B-Streptokokken-Infektion.

Die zweite Gruppe (ZNS-Fehlbildung) bestand aus jeweils sechs Proben von Patienten mit Myelomeningozele, jeweils drei Proben einer Patientin mit unbekannter Ursache, drei Liquorproben und einer Serumprobe von drei Patienten mit einer Dandy-Walker-Malformation und jeweils einer Probe aus der Ableitung einer Arachnoidalzyste.

Drei Liquor- und zwei Serumproben stammten wiederum von den beiden Patienten mit Tumoren und wurden in Gruppe 3 eingeordnet.

4.1.5. Art der Operation (Erstanlage oder Revision) sowie Ursache der Revision (reaktiv oder mechanisch)

Unterschieden wurde hierbei, wie im Kapitel Material und Methoden beschrieben, ob die Proben vor bzw. während der Shunterstanlage gewonnen wurden oder ob es sich um eine Revision handelte. Die Revisionsoperationen wurden weitergehend nach der zur Shuntinsuffizienz führenden Ursache in „reaktive“ (oder „biologische“) und „mechanische“ unterteilt.

Folgende Operationsarten traten im Patientenkollektiv auf:

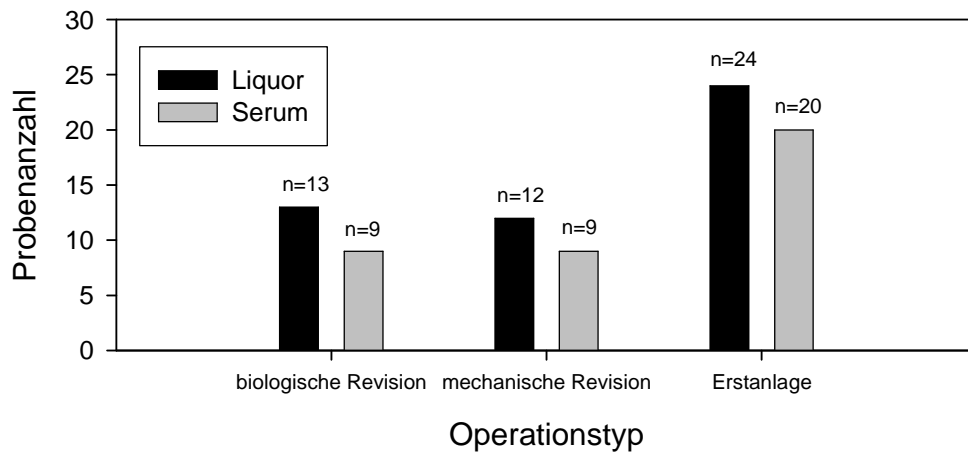


Abbildung 8: Operationsarten zum Zeitpunkt der Probenentnahme; biol. Rev.: Shuntinsuffizienz durch Obstruktion oder Einwachsen des Schlauchsystems; mech. Rev.: Shuntinsuffizienz durch andere Ursachen

In der ersten Gruppe („reaktive Ursache“) fanden sich 13 Liquor- und 9 Serumproben, wobei diese Gruppe weitergehend wie folgt unterteilt war: bei 11 Liquorproben (7 Seren) fand sich beim Patienten eine Obstruktion, davon neunmal im Ventrikelkatheter, zweimal im Ventil oder Peritonealkatheter. Bei einigen dieser Patienten schien der Shunt zusätzlich festgewachsen. Bei den übrigen zwei Liquor- bzw. Serumentnahmen entleerte sich initial kein Liquor, sondern erst nach einigen Bewegungen des Ventrikelkatheters, was auch für eine Dislokation sprechen könnte. Da der Schlauch jedoch jeweils so fest eingewachsen war, dass er sich nicht entfernen ließ, wurde dennoch von einer überschießenden Gewebsneubildung ausgegangen und die Proben in diese Gruppe aufgenommen.

Neun Liquorproben und sechs Seren stammten von Patienten mit einer Revision rein mechanischer Ursache. Bei diesen war in vier Fällen der Peritonealkatheter, in zwei Fällen der Ventrikelkatheter zu kurz. In den restlichen drei Fällen lag eine Dekonnektion und Dislokation des Shunts vor, zweimal davon am oberen Ventilkonnektor, einmal am unteren Ventilkonnektor. Bei drei Patienten, von denen je eine Liquor- und Serumprobe vorlagen, erfolgte die Entnahme bei liegendem Shunt, aber nicht aufgrund einer Shuntinsuffizienz. Zwei dieser Patienten unterzogen sich einer diagnostischen Ventrikelpunktion und bei einer Patientin wurde das Ventil gewechselt wegen des Verdachts einer Überdrainage. Diese Patienten wurden in der obigen Abbildung in die Kategorie „mechanische Revision“ eingeordnet.

Die restlichen 24 Liquores und 20 Seren wurden entweder durch Ventrikelpunktion vor der ersten Shuntanlage (8 Fälle) oder während der Operation zur ersten Shuntanlage (16 Fälle)

gewonnen. Diese Gruppe wurde als „Erstanlagen“ bezeichnet. Patienten dieser Gruppe waren im Schnitt signifikant jünger als Patienten, die sich einer Revision unterzogen.

In die zweite Gruppe („nicht reaktive Ursache“) wurden demnach 36 Liquor- und 29 Serumproben aufgenommen.

Ein Patient, der bei liegendem Shunt eine große abdominelle Pseudozyste entwickelt hatte, sowie eine weitere Patientin, bei der zwar ein Ventildefekt, aber auch eine massive Entzündung des ZNS vorlag, wurden nicht mit in diese Gruppen einbezogen, da diese Veränderungen zwar möglicherweise durch Veränderungen der Liquorzusammensetzung hervorgerufen werden können bzw. diese hervorrufen, aber durch ihre jeweilige Einzigartigkeit innerhalb dieser Studie nicht mit in diese Kategorien eingeordnet werden sollten. Sie wurden also für dieses Kriterium aus der Studie ausgeschlossen.

4.1.6. Revisionsrisiko innerhalb von 24 Monaten

Von allen 51 Liquorproben wurden insgesamt 43 in diese Betrachtung einbezogen, welche von 33 Patienten stammten. Von diesen Patienten wurden außerdem 33 Serumproben ausgewertet.

Von den übrigen verstarben drei Patienten respektive 17, 21 und 44 Tage postoperativ an der schweren Grunderkrankung, also nicht durch den Hydrocephalus an sich. Weitere fünf Patienten konnten nach der Probenentnahme nicht ausreichend lange weiterbeobachtet werden, da sie nicht mehr oder zu selten zu Nachuntersuchungen erschienen. Diese Patienten entwickelten im beobachteten Zeitraum (2 Tage bis maximal 13,8 Monate nach Entnahme) keine Shuntinsuffizienz.

Von den 33 betrachteten Patienten mussten sich 12 in den zwei der Probenentnahme folgenden Jahren mindestens einer Revisionsoperation unterziehen. Diese werden nun nach den Ursachen der Shuntinsuffizienz getrennt aufgeführt.

Bei sieben der einbezogenen Patienten trat innerhalb der folgenden 24 Monate mindestens eine Shuntinsuffizienz aufgrund reaktiver Ursachen ein. Einige dieser Patienten hatten zusätzlich mechanische Revisionen. Da bei einer Patientin zwei Liquorproben, eine davon zur Shuntanlage und eine während einer Revision, abgenommen worden waren, und sie sich danach weiteren Revisionen unterziehen musste, wurden insgesamt acht Liquorproben in die

erste Gruppe eingeordnet. Außerdem standen von diesen Patienten 6 Serumproben zur Verfügung. In der folgenden Tabelle sind die Revisionen mit reaktiver Ursache geordnet nach dem zeitlichen Abstand von der Entnahme zusammengefasst.

Probennummer	Serum vorhanden	Shuntanlage oder Revision bei Entnahme	Anzahl Revisionen innerhalb 24 Monate	Zeitraum Entnahme-Revision	Ursache der betrachteten Revision
56	Nein	Revision	3 (2 reaktiv, 1 mechanisch)	15d 43d	reaktiv (Ventil oder PK obstruiert) reaktiv (Ventil obstruiert)
15	Ja	Shuntanlage	1	20d	reaktiv (VK obstruiert, Gewebe im Lumen des VK)
55	Ja	Shuntanlage	4 (2 reaktiv, 2 mechanisch)	51d 79d	reaktiv (Ventil oder PK obstruiert) reaktiv (Ventil obstruiert)
32	Ja	Shuntanlage	1	79d	reaktiv (VK obstruiert und fest eingewachsen)
17	Ja	Revision	3 (1 reaktiv, 1 mechanisch, 1 unbekannt)	4,4 Mo	reaktiv (Shunt obstruiert)
51	Nein	Revision	2 (1 mechanisch, 1 reaktiv)	10,5 Mo	reaktiv (VK obstruiert, Löcher bindegewebig durchsetzt)
27	Ja	Revision	1	19 Mo	reaktiv (Ventil obstruiert)
38	Ja	Revision	3 (1 mechanisch, 2 reaktiv)	20,8 Mo 23,9 Mo	reaktiv (VK obstruiert und fixiert) reaktiv (VK obstruiert und fixiert)

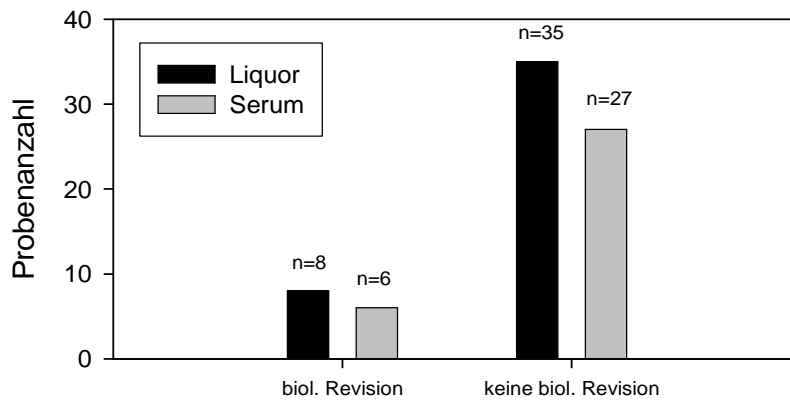
Tabelle 1: Patienten mit mindestens einer Revision aus reaktiver Ursache innerhalb von 24 Monaten nach Probenentnahme
VK = Ventrikelkatheter, PK = Peritonealkatheter, d = Tage, Mo = Monate

Fünf Patienten erlitten ausschließlich Revisionen rein mechanischer Ursache, von ihnen untersuchten wir fünf Liquor- und drei Serumproben. Zwei dieser Patienten mussten sich einer oder mehrerer Operationen wegen Dislokation oder Dekonnektion des Shunts unterziehen. Zwei weitere Patienten entwickelten ein Überdrainage-Syndrom, das jeweils einen Ventileinbau erforderlich machte, und bei einem Patienten wurde die Ableitung im Zuge des Wachstums zu kurz.

23 Patienten (30 Liquorproben und 24 Seren) wurden während der der jeweiligen Abnahme folgenden zwei Jahre nicht revidiert. Die abweichende Gesamtpatientenanzahl ergibt sich wiederum aus dem Fakt, dass bei einigen Patienten mehrere Proben zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden.

Somit fanden sich 35 Liquores und 27 Seren in Gruppe zwei (keine oder lediglich mechanische Revision).

Im folgenden Diagramm ist dieser Sachverhalt noch einmal graphisch dargestellt.



biologische Revisione innerhalb von 24 Monaten nach Abnahme

Abbildung 9: Revisionen aufgrund reaktiver Ursachen innerhalb von 24 Monaten nach Abnahme

Zusätzlich wurde die Vorhersagekraft von Liquor- und Serumzytokinen für das Revisionsrisiko aufgrund reaktiver Ursachen für Erstanlagen und Revisionen bei Entnahme getrennt untersucht.

Wie in der obigen Tabelle zu erkennen, lagen uns bei den Erstanlagen jeweils drei Liquor- und Serumproben vor, deren Patienten im Beobachtungszeitraum mindestens eine reaktive Shuntinsuffizienz erlitten, und 19 Liquores und 15 Seren von Patienten, bei denen dies nicht der Fall war.

Bei den Revisionen waren es 5 Liquores und 3 Seren, deren Patienten sich mindestens einer weiteren Revision reaktiver Ursache unterziehen mussten, sowie 16 Liquores und 12 Serumproben von Patienten ohne nachfolgende reaktive Shuntinsuffizienz.

4.2. Nachweisbarkeit und Konzentrationen der Zytokine in Liquor und Serum

In der folgenden Tabelle ist zusammengestellt, in wie vielen Liquor- bzw. Serumproben von Kindern mit Hydrocephalus die untersuchten Zytokine nachgewiesen werden konnten.

Als nachweisbar sind jene Proben aufgeführt, deren Konzentrationen größer oder gleich dem jeweiligen kleinsten Standard waren. Der angegebene Mittelwert wurde als Durchschnitt aller Proben berechnet, in denen das betreffende Zytokin nachweisbar war, ebenso bezieht sich der angegebene Bereich auf diese Proben.

Die unterschiedlichen Anzahlen an gemessenen Seren und Liquores ergeben sich daraus, dass in einigen Fällen nicht genügend Probenmaterial vorhanden war und daher keine Werte erhoben werden konnten.

	Nachweisgrenze (kleinster Standard x Verdünnungsfaktor)	Serum		Liquor	
		nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar	Nicht nachweisbar
VEGF	15,6 pg/ml	35/40 Median: 154,4 pg/ml MW: 238,3 pg/ml, Be- reich 17,0 – 730,7 pg/ml	5/40	35/51 Median: 51,2 pg/ml MW: 99,7 pg/ml, Bereich 16,4 -519,6 pg/ml	16/51
TGF-β1	936 pg/ml	37/37 Median: 39234,5 pg/ml MW: 42721,3 pg/ml, Bereich 1975 – 120000 pg/ml	0	35/51 Median: 1104,8 pg/ml MW: 1359,2 pg/ml, Bereich 958,9 – 2242,3 pg/ml	16/51
bFGF	10 pg/ml	15/40 Median: <5 pg/ml MW: 43,6 pg/ml, Bereich 10,8 – 200,7 pg/ml	25/40	13/51 Median: <10 pg/ml MW: 19,9 pg/ml, Bereich 10,2 – 50,5 pg/ml	38/51
IL-6	3,12 pg/ml	20/40 Median: <3,12 pg/ml MW: 24,8 pg/ml, Bereich 3,86 – 338,1 pg/ml	20/40	40/50 Median: 7,26 pg/ml MW: 55,8 pg/ml, Bereich 3,21 – 600 pg/ml	10/50
IGF-1	Liquor 0,094 ng/ml Serum 9,4 ng/ml	33/40 Median: 82,1 ng/ml MW: 125,4 ng/ml, Bereich 9,5 – 478,5 ng/ml	7/40	19/51 Median: <0,094 ng/ml MW: 0,18 ng/ml, Bereich 0,1 – 0,31 ng/ml	32/51
Leptin	Liquor 15,6 pg/ml Serum 1560 pg/ml	21/40 Median: 1595,1 pg/ml MW: 11783,5 pg/ml, Bereich 1595,2 – 70910,5 pg/ml	19/40	45/46 Median: 146,2 pg/ml MW: 210,9 pg/ml, Bereich 15,8 – 885,5 pg/ml	1/46

Tabelle 2: Detektionsgrenzen und Nachweisbarkeit der Zytokine in Serum und Liquor, MW = Mittelwert der Zytokinkonzentrationen all jener Proben, in denen es nachweisbar war

4.3. Korrelation der Zytokinkonzentrationen untereinander

Auf einem Signifikanzniveau von $p=0,002$ korrelierten IL-6 im Liquor und IL-6 im Serum positiv (Korrelationskoeffizient 0,480). Auch Leptin im Liquor und Leptin im Serum zeigten eine positive Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,538, $p=0,0006$).

4.4. Korrelation der Zytokinkonzentrationen mit klinischen Faktoren

4.4.1. Alter

Eine positive Korrelation der Zytokinkonzentrationen mit dem Alter des Patienten bei Probenentnahme zeigten sich bei Leptin im Serum (Korrelationskoeffizient 0,356, $p=0,024$) und bei IGF-1 im Serum (Korrelationskoeffizient 0,623, $p=0,00002$).

IGF-1 im Liquor war dagegen negativ mit dem Alter korreliert (Korrelationskoeffizient -0,371, $p=0,007$).

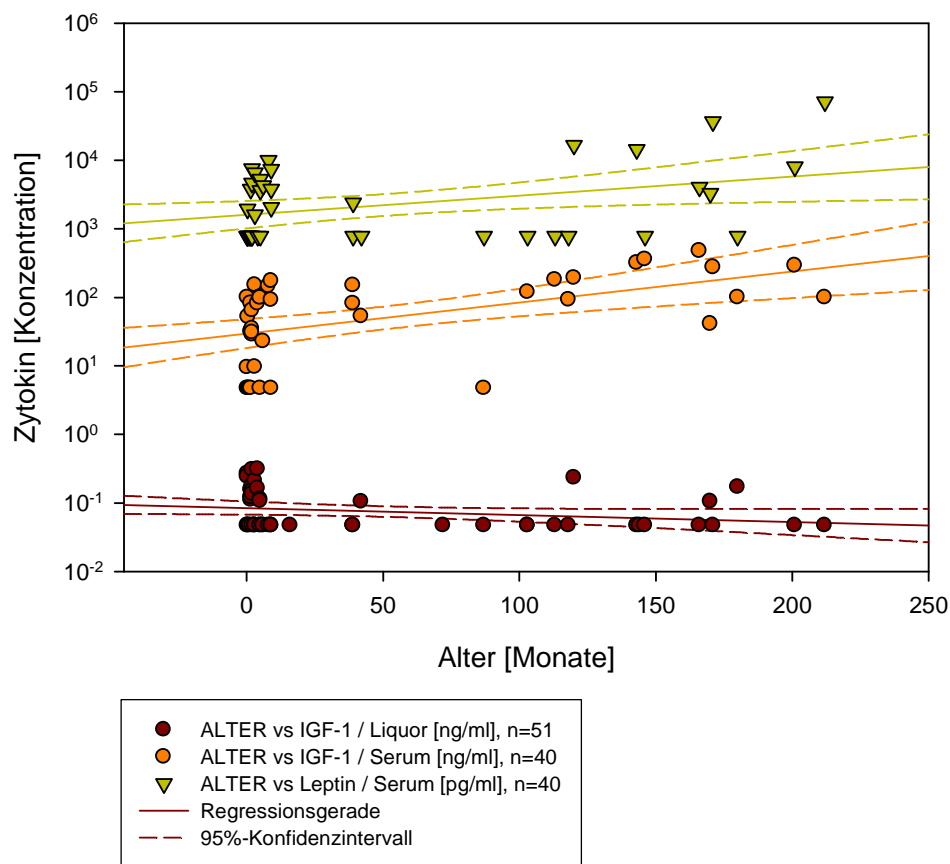


Abbildung 10: Korrelation von IGF-1 im Liquor und Serum und Leptin im Serum mit dem Patientenalter

Alle anderen untersuchten Zytokine zeigten in dieser Beziehung keinen signifikanten Zusammenhang.

4.4.2. Geschlecht

Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Zytokinkonzentrationen zwischen den Geschlechtern nachweisen.

4.4.3. Infektzeichen

Keines der untersuchten Zytokine in Serum oder Liquor unterschied sich signifikant für Proben von Patienten mit bzw. ohne Infektzeichen. Lediglich die Patientin mit Sepsis und ZNS-Beteiligung wies erwartungsgemäß sowohl im Liquor als auch im Serum sehr hohe IL-6-Werte auf (>600 bzw. >300 pg/ml).

4.4.4. Ätiologie des Hydrocephalus

Der Erkrankung Hydrocephalus lagen in unserem Patientenkollektiv unterschiedliche Ursachen zugrunde.

Signifikante Unterschiede der Zytokinkonzentrationen zwischen den Ursachen des Hydrocephalus waren nur bei Interleukin-6 im Liquor feststellbar.

Alle anderen untersuchten Zytokine in Liquor und Serum wiesen in diesem Zusammenhang keine statistisch signifikanten Abweichungen auf.

Bei Patienten, deren Proben vor oder zum Zeitpunkt der Shuntanlage gewonnen wurden (Erstanlagen), die also im Allgemeinen eine kurze Krankheitsdauer aufwiesen und damit zeitlich nah an der auslösenden Ursache lagen, war IL-6 im Liquor bei allen Patienten mit posthämorrhagischem, postmeningitischem und Tumor-assoziiertem Hydrocephalus nachweisbar, aber nur bei 7 von 13 Proben von Patienten mit ZNS-Fehlbildung.

Die höchsten IL-6-Konzentrationen im Liquor wurden bei Tumor-assoziiertem Verschlusshydrocephalus gefunden. Im Vergleich zu Hydrocephali bei primärer ZNS-Fehlbildung unterschieden sich diese auf dem 1%-Signifikanzniveau ($p=0,002$), bei Vorliegen eines posthämorrhagischem und postmeningitischem Wasserkopfes auf dem 5%-Niveau ($p=0,017$).

Bei einem Hydrocephalus nach Ventrikelblutung oder Meningitis war die IL-6-Konzentration im Liquor signifikant höher als bei Hydrocephalus bei primärer ZNS-Fehlbildung ($p=0,0002$).

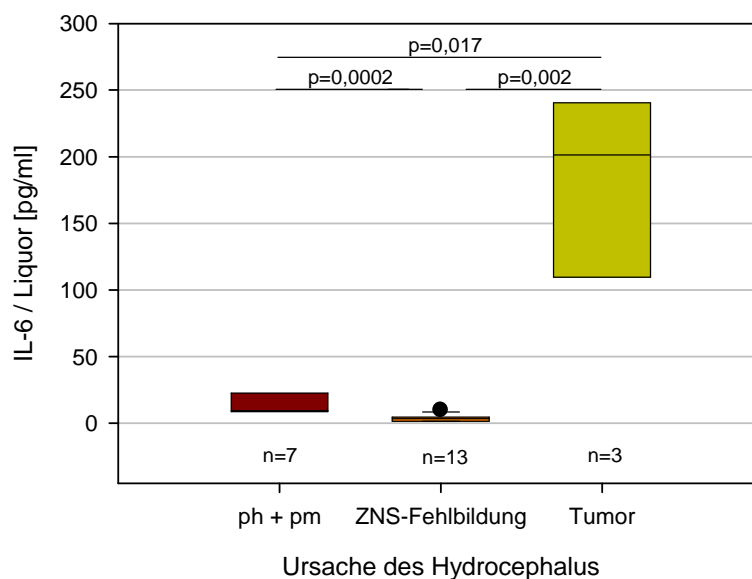


Abbildung 11: Korrelation von IL-6 im Liquor mit der Ursache des Hydrocephalus bei Erstanlagen
ph = posthämorrhagisch, pm = postmeningitisch

Diese Befunde bestätigten sich auch, wenn alle Proben (Erstanlagen und Revisionen) zusammen ausgewertet wurden, also die zeitliche Nähe zur auslösenden Ursache außer Acht gelassen wurde:

Insgesamt war bei den posthämorrhagischen und postmeningitischen Hydrocephali in 17 von 19 Liquorproben IL-6 nachweisbar, bei Vorliegen eines Tumors wiederum bei allen drei Proben (diese fielen alle in die Gruppe der Erstanlagen), und bei primärer Fehlbildung des Zentralnervensystems in 20 von 27 Proben.

Auch hier war bei Tumor-assoziiertem Verschußhydrocephalus dieses Zytokin im Liquor signifikant höher als bei primärer ZNS-Fehlbildung mit Wasserkopf ($p=0,002$) oder posthämorrhagischem und postmeningitischem Hydrocephalus ($p=0,008$).

Ebenso unterschied sich die IL-6-Konzentration im Liquor signifikant bei Proben von Patienten mit posthämorrhagischem und postmeningitischem Hydrocephalus und jenen von Hydrocephali bei primärer ZNS-Fehlbildung ($p=0,007$), wobei sie bei ersteren höher war.

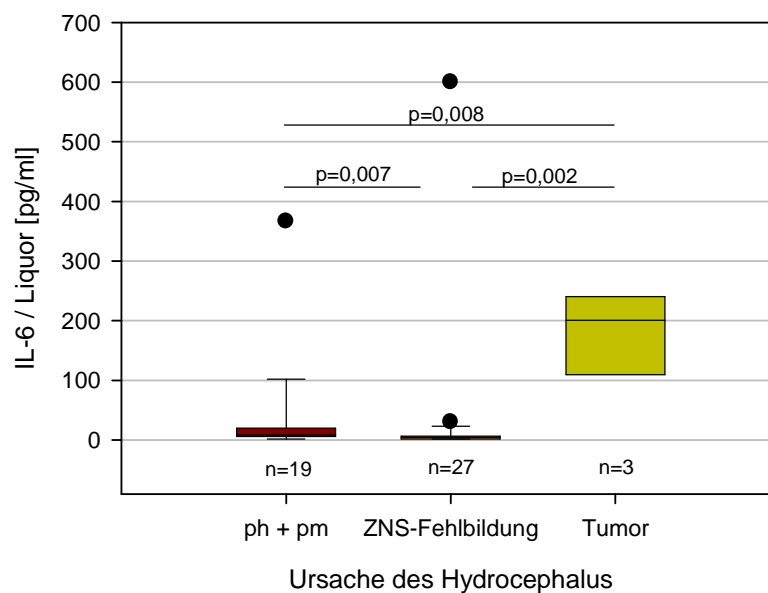


Abbildung 12: Korrelation von IL-6 im Liquor mit der Ursache des Hydrocephalus bei allen Proben
 ph = posthämorrhagisch, pm = postmeningitisch

Im Schnitt waren, wie oben erwähnt, die IL-6-Konzentrationen der Liquorproben von Patienten mit einem ZNS-Tumor und assoziiertem Verschußhydrocephalus deutlich höher als bei allen Hydrocephali anderer Genese. Stellt man diese gegenüber, ergibt sich ein signifikanter Unterschied auf dem 1%-Niveau ($p=0,008$).

Die aufgetretenen Tumoren waren dabei ein unreifes Teratom und ein pilozytisches Astrozytom.

Den höchsten Wert (>600 pg/ml IL-6) wies allerdings der Liquor einer Patientin mit florider Infektion des ZNS auf.

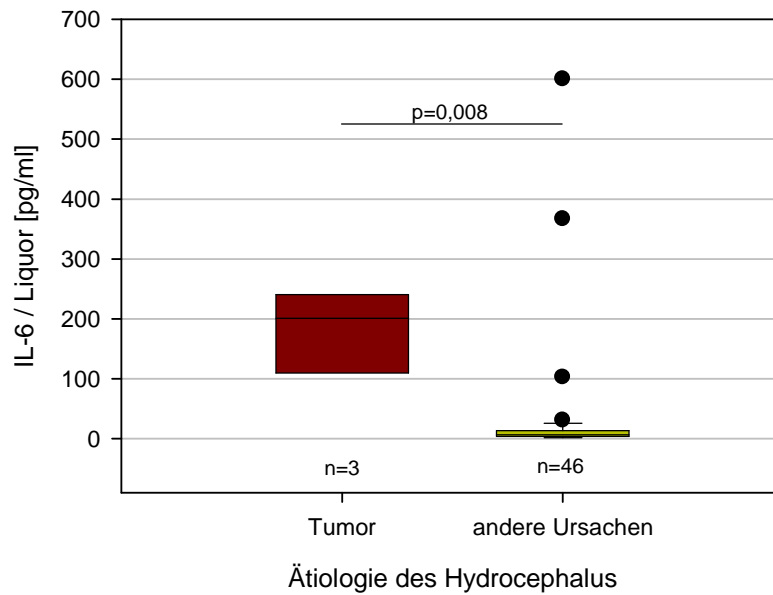


Abbildung 13: Korrelation von IL-6 im Liquor mit der Ursache des Hydrocephalus: Tumor-assoziiert vs. andere Ursachen

Hydrocephalus-Patienten, die an einem ZNS-Tumor litten, wiesen in unserer Studie eine Konzentration von 105,9 pg/ml oder mehr Interleukin-6 im Liquor auf.

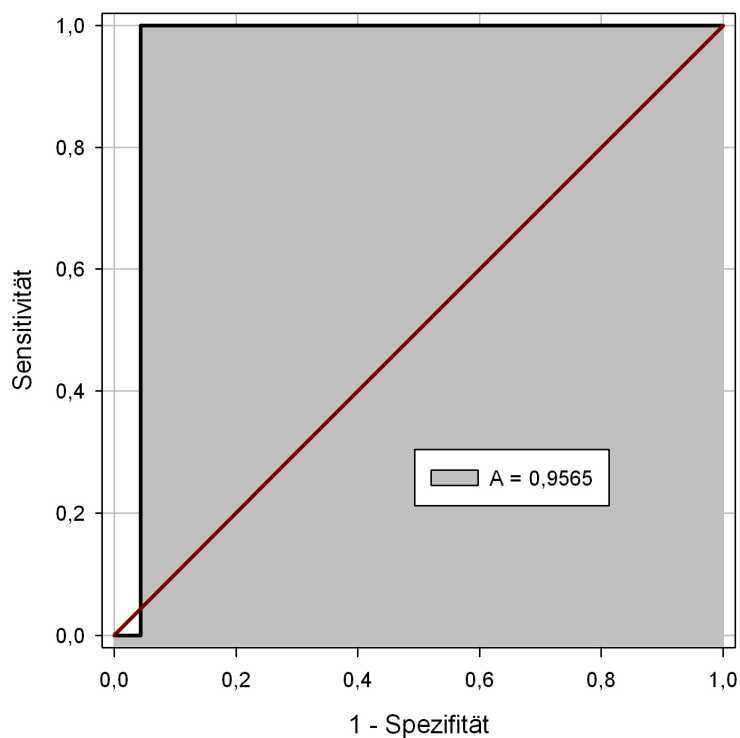


Abbildung 14: Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines Tumors für eine Liquor-IL-6-Konzentration von >105,9 pg/ml

4.4.5. Art der Operation: Erstanlage oder Revision und Ursache der Revision

Gemessen wurden Zytokinkonzentrationen in Liquor und Serum bei Patienten, die sich aufgrund eines dekompensierten Hydrocephalus einer diagnostischen Ventrikelpunktion, der Erstanlage eines Shunts oder einer Revisionsoperation bei bereits liegendem Shunt unterziehen mussten.

Es wurde untersucht, ob es einen Konzentrationsunterschied der Zytokine bei Patienten, die aufgrund einer reaktiven Shundysfunktion operiert wurden gegenüber solchen, die aus anderen Gründen operiert wurden, gibt.

Als reaktive Shundysfunktion bezeichneten wir Zustände, bei denen der Shunt durch Obstruktion oder Einwachsen funktionsuntüchtig und eine Revision erforderlich wurde. Die zweite Gruppe umfasste Patienten, bei denen entweder eine Ventrikelpunktion, die erste Shuntanlage oder eine Revisionsoperation aufgrund ausschließlich mechanischer Shundysfunktion (Dekonnektion, Dislokation, nicht mehr ausreichende Schlauchlänge oder Überdrainage) vorgenommen wurde.

Statistisch signifikante Zusammenhänge fanden sich hierbei für bFGF im Liquor sowie TGF- β 1 und VEGF im Serum.

Die Konzentration von Basic fibroblast growth factor im Liquor von Kindern, die zum Abnahmezeitpunkt an einer reaktiven Shundysfunktion durch Obstruktion oder Einwachsen des Shunts litten, war signifikant höher als bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Abnahme keine Shundysfunktion aus eben genannten Gründen hatten ($p=0,02$), und bei denen entweder eine diagnostische Ventrikelpunktion oder Shunt-Erstanlage ($n=24$) vorgenommen wurde oder eine Revision aus anderen Gründen (Dekonnektion, Dislokation, zu kurzer Shunt, Überdrainage) stattfand ($n=12$).

Dabei war bFGF in sechs von 13 Liquorproben (46%) aus reaktiv bedingten Revisionen nachweisbar, aber nur in sieben von 36 Liquores (19%) aus nicht reaktiv bedingten Operationen.

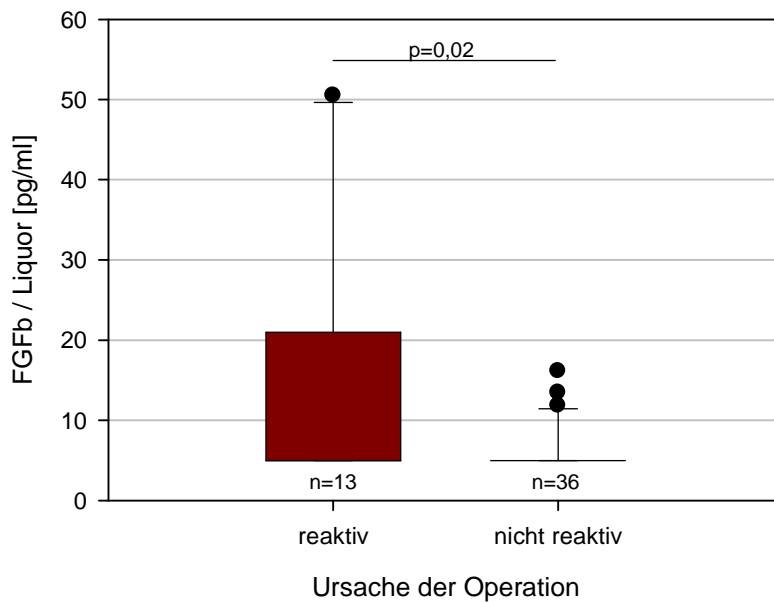


Abbildung 15: Korrelation von bFGF im Liquor mit der Operationsursache

Transforming growth factor beta 1 war im Serum von Kindern, die zum Abnahmezeitpunkt eine reaktive Shunt Dysfunktion durch Obstruktion oder Einwachsen des Shunts hatten, signifikant niedriger als bei Kindern, bei denen zum Abnahmezeitpunkt keine solche Shunt Dysfunktion vorlag (darunter 20 Erstanlagen und acht mechanische Shunt Dysfunktionen) ($p=0,039$).

Dieses Zytokin war in allen untersuchten Serumproben nachweisbar.

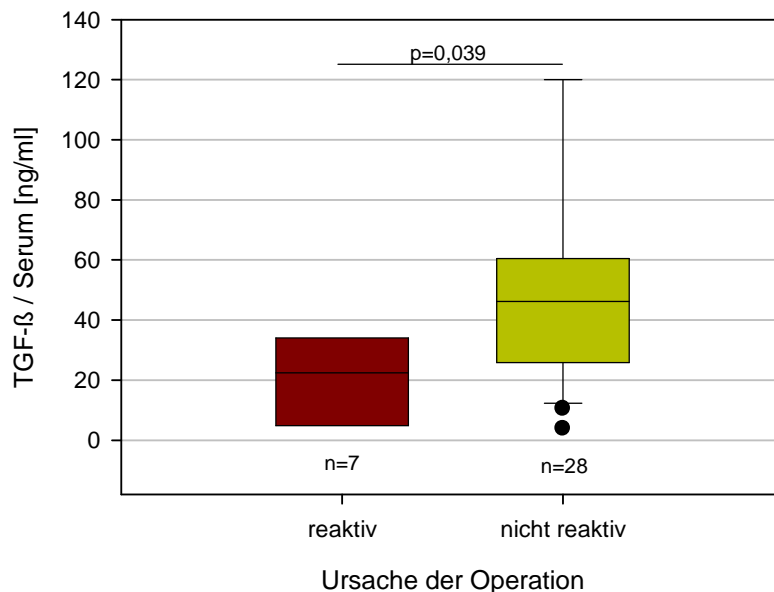


Abbildung 16: Korrelation von TGF-β1 im Serum mit der Operationsursache

Bei Kindern, bei denen zum Abnahmezeitpunkt eine Shuntrevision infolge von Obstruktion oder Einwachsen des Shunts (reaktive Ursache) vorgenommen wurde, war die Konzentration

von Vascular endothelial growth factor im Serum signifikant niedriger als bei Kindern, die sich einer diagnostischen Ventrikelpunktion oder Erstanlage eines Shunts (n=20) oder einer Revision ohne Verstopfen oder Einwachsen des Shunts, sondern durch Ursachen wie Dislokation, Dekonnektion, Überdrainage oder nicht ausreichende Shuntlänge (n=9) unterzogen (p=0,001).

Nachweisbar war VEGF dabei in acht der neun untersuchten Seren bei Operationen mit reaktivem Hintergrund (89%) und in 26 der 29 Serumproben mit nicht reaktiver Operationsursache (90%).

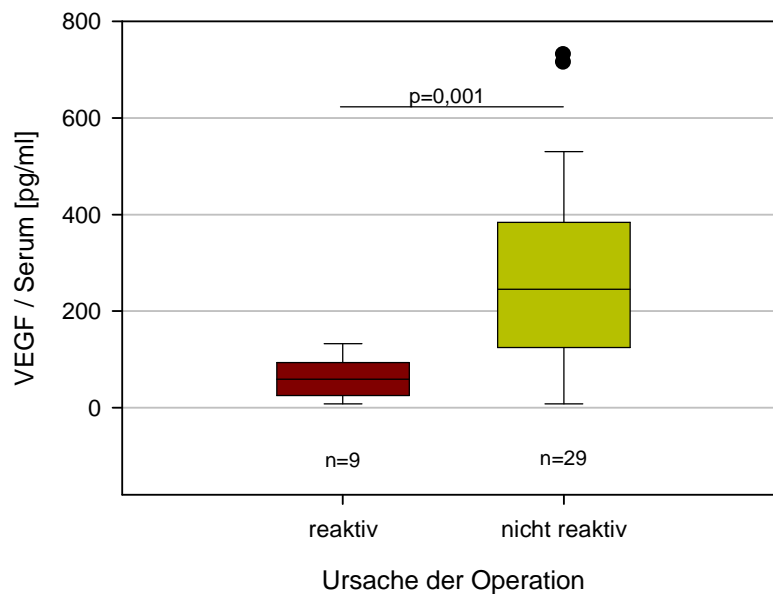


Abbildung 17: Korrelation von VEGF im Serum mit der Operationsursache

4.4.6. Vorhersage über das Revisionsrisiko

Patienten, die innerhalb von 24 Monaten nach Probenentnahme eine operationspflichtige Shunt Dysfunktion aufgrund einer Shuntobstruktion entwickelten, wiesen im Serum zum Zeitpunkt der Abnahme eine signifikant höhere Basic fibroblast growth factor-Konzentration auf als Patienten, die entweder keine (n=24) oder eine Shunt Dysfunktion infolge eines zu kurzen Shunts (n=1) erlitten, oder bei denen ein Ventileinbau infolge von Überdrainage notwendig wurde (n=2) (p=0,0005).

Dabei war bFGF im Serum aller sechs Patienten mit nachfolgender reaktiver Shunt Dysfunktion nachweisbar (100%), aber nur in sechs von 27 Seren der „Negativkontrollen“ (22%).

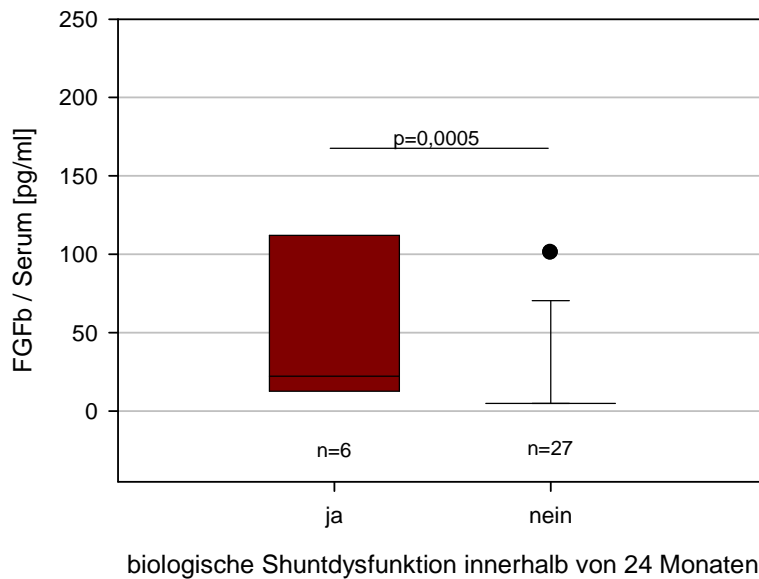


Abbildung 18: Korrelation von bFGF im Serum mit dem Revisionsrisiko (aufgrund reaktiver Ursachen)

Außerdem korrelierte die Höhe der Konzentration von bFGF im Serum mit der zeitlichen Nähe der Revision mit reaktivem Hintergrund, d.h. je zeitnaher die Komplikation eintrat, desto höher ist war die Konzentration (Korrelationskoeffizient -0,714). Dies war allerdings lediglich eine Tendenz, die nicht signifikant war.

Bei Betrachtung der Erstanlagen (zum Zeitpunkt der Abnahme) allein war die Korrelation perfekt.

Hydrocephalus-Patienten, die eine bFGF-Konzentration von 11,31 pg/ml oder mehr im Serum aufwiesen, hatten ein erhöhtes Risiko, in den nächsten 24 Monaten eine Shunt dysfunktion durch Obstruktion oder Einwachsen des Shunts zu entwickeln (Sensitivität 100%).

Nur 18,52% dieser Patienten erlitten keine solche Komplikation (Spezifität 81,48%).

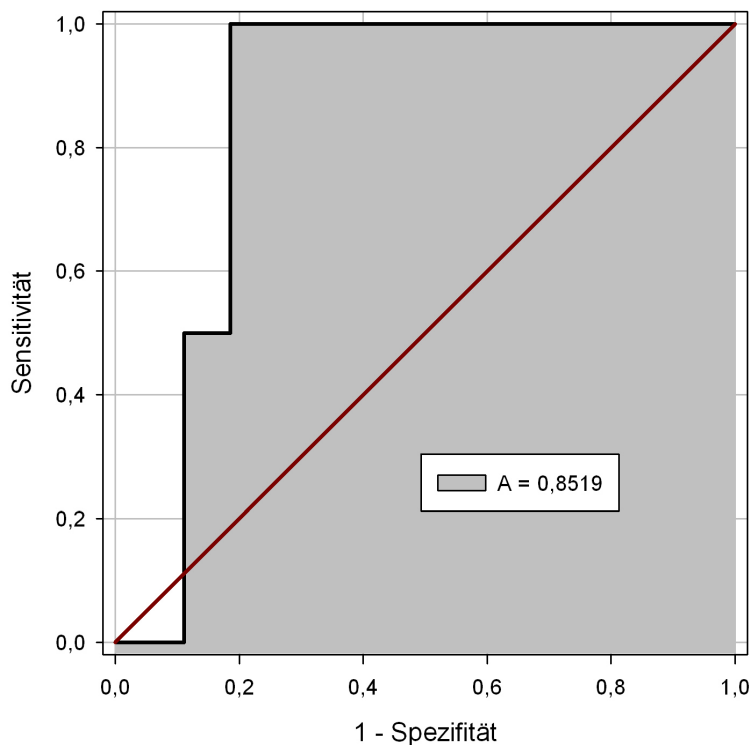


Abbildung 19: Sensitivität und Spezifität für eine Serum-bFGF-Konzentration von >11,31 pg/ml als Vorhersagewert für das Revisionsrisiko (aufgrund reaktiver Ursachen)

4.4.7. Vorhersage über das Revisionsrisiko bei Erstanlagen

Hier wurden nur die Proben von Patienten einbezogen, die sich aufgrund eines Hydrozephalus einer diagnostischen Ventrikelpunktion oder der Erstanlage eines Shunts unterziehen mussten.

Die Konzentration von Transforming growth factor beta 1 im Liquor war bei Patienten, die innerhalb von 24 Monaten nach Abnahme eine operationspflichtige Shunt dysfunktion durch Obstruktion des Schlauchsystems entwickelten, zum Zeitpunkt der Abnahme signifikant höher als bei Patienten, die entweder keine (n=17) oder eine Shunt dysfunktion infolge Dekonnektion oder Dislokation des Shunts (n=2) erlitten (p=0,02).

TGF- β 1 lag dabei bei allen Proben von Patienten mit nachfolgender reaktiver Shuntinsuffizienz über der Nachweisgrenze (100%). Bei Patienten ohne eine derartige Komplikation war es dagegen nur in 10 von 19 Liquores nachweisbar (53%).

Ferner trat eine operationspflichtige Shunt dysfunktion aufgrund reaktiver Ursachen umso eher ein, je höher die Konzentration an TGF- β 1 im Liquor war.

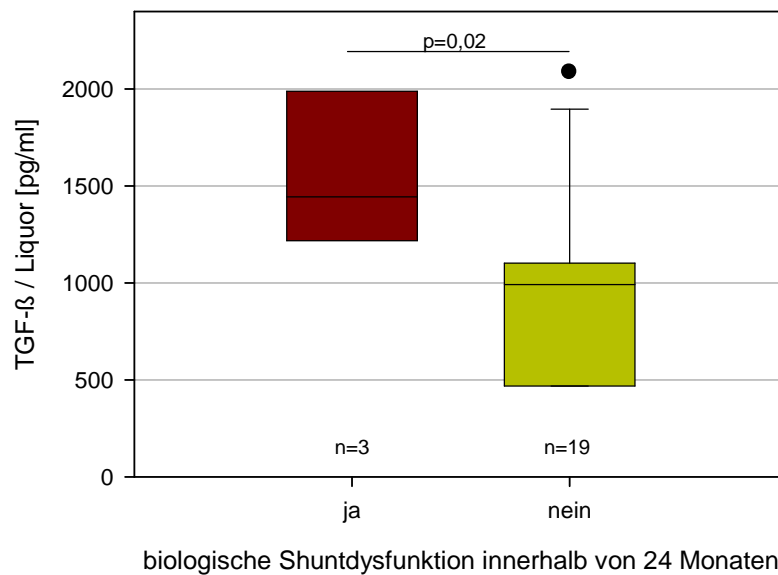
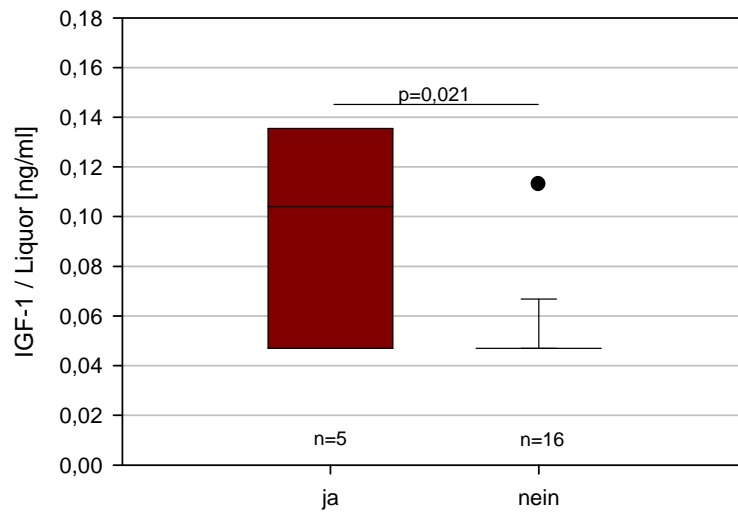


Abbildung 20: Korrelation von TGF-β1 im Liquor mit dem Revisionsrisiko (aufgrund reaktiver Ursachen)

4.4.8. Vorhersage über Revisionsrisiko bei Revisionen

Verglichen wurden hier Zytokinkonzentrationen in Liquor und Serum bei Patienten, die sich aufgrund eines dekompensierten Hydrocephalus einer Revisionsoperation bei bereits liegendem Shunt unterziehen mussten.

Im Liquor bestand ein signifikanter Konzentrationsunterschied für Insulin-like growth factor 1 zwischen dem Auftreten einer revisionspflichtigen reaktiven Komplikation (Shuntobstruktion oder –festwachsen) innerhalb von 24 Monaten nach Probengewinnung und dem Nichteintreten dieses Ereignisses, d.h. bei Patienten, die entweder keine (n=13) oder eine Shunt dysfunktion infolge eines zu kurzen Shunts (n=1) erlitten, oder bei denen ein Ventileinbau infolge von Überdrainage notwendig wurde (n=2) (p=0,021). IGF-1 war dabei bei Patienten mit nachfolgender reaktiver Shuntinsuffizienz in drei von fünf Liquores nachweisbar (60%) und höher als bei jenen ohne reaktiv bedingte Shuntrevision, wo es nur in einem von 16 Fällen nachgewiesen werden konnte (6%).



biologische Shunt dysfunktion innerhalb von 24 Monaten

Abbildung 21: Korrelation von IGF-1 im Liquor mit dem Revisionsrisiko (aufgrund reaktiver Ursachen)

5. Diskussion

Genaue Daten zur Inzidenz und Prävalenz des kindlichen Hydrocephalus sind in der Literatur kaum zu finden, für den angeborenen Hydrocephalus geht man derzeit von einer Inzidenz von 3 pro 1000 Lebendgeburten aus (Koletzko, 2004). Rechnet man die erworbenen Formen hinzu, insbesondere die posthämorrhagisch bedingten, die durch Fortschritte auf dem Gebiet der Perinatalmedizin mit mehr überlebenden Frühgeborenen häufiger werden, wird deutlich, dass es sich um ein verhältnismäßig häufiges Krankheitsbild in der Pädiatrie handelt. Die Anlage eines Shuntsystems ist weiterhin die gängigste Therapieoption und oft mit Komplikationen verbunden. Es gab, wie in der Einleitung genauer ausgeführt, einige Forschung zur Rolle von Zytokinen bei der Genese des Hydrocephalus, allerdings fehlen solche, welche den weiteren Verlauf betrachten. Diesem Thema widmet sich die vorliegende Arbeit.

Ausgehend von der These, dass fibrotische Veränderungen rund um Fremdmaterial wie Shuntsysteme zwar in gewisser Weise normale Prozesse sind (Browd et al., 2006b), aber durch die Wirkungen insbesondere fibrogener Zytokine beschleunigt oder verstärkt werden könnten und damit Komplikationen z.B. durch bindegewebige Obstruktion fördern könnten, untersuchten wir in einer prospektiven Studie sechs Wachstumsfaktoren.

5.1. Komplikationsrate

Einführend wurde ausführlich über die Häufigkeit der Shuntkomplikationen gesprochen, in der Literatur werden Raten von 30-45% nach einem und 48-57% nach zwei Jahren beschrieben (Kestle et al., 2000; Pollack et al., 1999; Caldarelli et al., 1996; Di Rocco et al., 1994). In unserer Studie entwickelten 12 der 33 Patienten, die ausreichend lange nachbeobachtet werden konnten, innerhalb von zwei Jahren eine oder mehrere operationspflichtige Shuntinsuffizienzen. Dies entspricht einer Rate von 36%, welche damit unter dem Durchschnitt liegt. Bei den 12 Kindern kam es zu insgesamt 21 Shuntrevisionen, was deutlich macht, dass das Risiko für weitere Komplikationen nach einer einmal eingetretenen vergleichsweise hoch ist. Häufig betrug der Zeitraum zwischen Operation und Shuntinsuffizienz dabei nur wenige Wochen, insbesondere, wenn eine Obstruktion ursächlich war (siehe Tabelle 1). Auch dies wird in der Literatur beschrieben (Tuli et al., 2000). Von den sieben Kindern, die eine reaktive Shuntinsuffizienz entwickelten, litten drei an einem posthämorrhagischen und vier an einem angeborenen Hydrocephalus, davon zwei an

Myelomeningozelen. Einen Einfluss der Ätiologie auf die Häufigkeit nachfolgender Shuntinsuffizienzen fanden wir anders als Tuli et al. nicht, wobei die erwähnte Studie eine ungleich größere Fallzahl aufwies. Auch ist zu bemerken, dass andere Autoren diesbezüglich zu heterogenen Ergebnissen kamen, was im Kapitel Einführung ausführlich beschrieben wurde.

Von den 21 im Zweijahresintervall aufgetretenen Shuntinsuffizienzen waren neun durch Obstruktion im Ableitungssystem hervorgerufen (also „reaktiver“ Natur) und weitere neun durch Dislokation, Dekonnektion oder zu kurz werdenden Shunt bedingt. Zwei Patienten entwickelten eine Überdrainage, und bei einer Komplikation blieb die Ursache unklar. Auffällig ist, dass in unserem Studienkollektiv während des dem Initialeingriff mit Probenentnahme folgenden Beobachtungszeitraums keine infektionsbedingten Komplikationen auftraten, während in der Literatur deren Anteil mit $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ aller Komplikationen oder 7-10% im Gesamtkollektiv angegeben wird. Dazu trägt sicherlich die regelmäßig durchgeführte perioperative Antibiotikaphylaxe bei, andererseits ist das Studienkollektiv mit in diese Analyse eingeschlossenen 33 Patienten natürlich außerordentlich klein, so dass die Verwertbarkeit auch hinterfragbar ist.

5.2. bFGF

Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit ist meines Erachtens, dass Kinder mit einem ableitungspflichtigen Hydrozephalus, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme eine Konzentration von mehr als 11,31 pg/ml bFGF im Serum aufwiesen, ein erhöhtes Risiko hatten, in den darauf folgenden zwei Jahren eine Shuntinsuffizienz durch Obstruktion oder Einwachsen des Shunts zu entwickeln, und zwar um so rascher, je höher die Konzentration war. Dieses Zytokin war bei Patienten, die in den beiden folgenden Jahren eine reaktive Shuntinsuffizienz entwickelten, also signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten, die keine derartige Komplikation entwickelten ($p=0,0005$).

Im Liquor war bFGF auch bei Kindern erhöht, die zum Entnahmezeitpunkt gerade eine solche Shuntinsuffizienz erlitten, im Gegensatz zu Patienten, bei denen die Shuntinsuffizienz mechanisch bedingt war oder bei denen eine Ableitungserstanlage oder diagnostisch-therapeutische Ventrikelpunktion vorgenommen wurde ($p=0,02$).

Falls sich diese Ergebnisse in Studien mit größeren Fallzahlen bestätigen, hätte man mit diesem Zytokin einen Parameter zur Verfügung, mit Hilfe dessen man eine Aussage über das zu erwartende Risiko von Shuntinsuffizienzen treffen könnte, um beispielsweise besondere

Ableitungssysteme zu implantieren, einen günstigen Zeitpunkt für die Shuntanlage zu wählen oder zu versuchen, die Zytokinkonzentration vor einem Eingriff zu senken.

In der Vergangenheit haben bereits einige Forschungsgruppen gezeigt, dass durch Infusion von bFGF in den Liquorraum im Tierexperiment ein Hydrocephalus induzierbar ist (Johanson et al., 1999; Ohmiya et al., 2001; Pearce et al., 1996). Johanson et al. vermuteten als hauptsächlichen Mechanismus dafür eine Erhöhung des Widerstandes in der Liquorresorption, die, so führt er an, vermutlich durch Fibrose und Kollagenablagerung an den Arachnoidalvilli verursacht wurde. BFGF besitzt unter anderem eine mitogene Wirkung auf Fibroblasten und induziert eine Fibrose, was meiner Ansicht nach auch als Mechanismus für das Verstopfen und Einwachsen des Ableitungssystems und damit die Behinderung des Liquorabflusses in Frage kommt. Die These Krishnamurthys, dass ein Hydrocephalus durch eine Erhöhung des osmotischen Gradienten durch erhöhte bFGF-Konzentrationen induziert werden könnte (Krishnamurthy et al., 2009) liefert alleine keine ausreichende Erklärung für reaktive Shuntinsuffizienzen, denn falls dies der einzige Mechanismus wäre, wäre die Liquorableitung über das künstliche Shuntsystem weiterhin gegeben. Es würde vielleicht zu einer Zunahme der Ventrikelgröße kommen, aber diese Veränderungen wären wohl eher chronischer Natur, während bei den meisten der hier untersuchten Patienten aufgrund der klinischen Situation ein eher akuter Hirndruckanstieg zu vermuten war.

In unserer Studie war bFGF in 13 von 51 Liquores nachweisbar und betrug hier im Mittel 19,9 pg/ml (Median <10 pg/ml). In etwa vergleichbare Werte maßen Malek et al. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede in der Liquor-bFGF-Konzentration zwischen den einzelnen Ätiologien des Hydrocephalus. In der Literatur sind solche Beeinflussungen aber beschrieben, insbesondere bei Patienten mit ZNS-Tumoren waren erhöhte Konzentrationen von bFGF im Liquor nachgewiesen worden (Malek et al., 1997; Li et al., 1994), wobei es aber offenbar deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorarten gab (Peles et al., 2004; Ribom et al., 2003). Der wahrscheinlichste Grund dafür, dass wir einen solchen Zusammenhang nicht feststellen konnten, liegt darin, dass in unserem Kollektiv lediglich zwei Patienten an einem Hirntumor litten. Darüber hinaus stellten Malek et al. signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen Patienten mit isoliertem Hydrocephalus und jenen mit Arnold-Chiari-Malformation fest (Malek et al., 1997), aber auch hier ist die Vergleichbarkeit aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten in den einzelnen Ätiologie-Gruppen sowohl in unserer als auch in der zitierten Studie fraglich.

Eine Beeinflussung der bFGF-Konzentration im Liquor durch das Patientenalter oder -geschlecht konnten wir genauso wenig wie Malek et al. verifizieren.

5.3. TGF- β 1

Wir fanden weiterhin heraus, dass bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Ableitungserstanlage höhere TGF- β 1-Konzentrationen im Liquor aufwiesen, signifikant häufiger und frühzeitiger eine Shuntinsuffizienz aufgrund von Obstruktion oder Einwachsen des Shuntsystems eintrat ($p=0,02$). Aufgrund des Potentials dieses Zytokins, eine vermehrte Bildung und Ablagerung von Bindegewebe zu vermitteln (Ignatz & Massague, 1986), welche in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben ist, kann hier durchaus ein Zusammenhang vermutet werden. Bekannt ist bereits, dass erhöhte TGF- β 1-Liquor-Konzentrationen durch Fibrosierung der Liquorabflußwege bei Mäusen einen Hydrocephalus induzieren können (Moinuddin & Tada, 2000), auch beim Menschen wurde die Entwicklung dieses Krankheitsbildes mit erhöhten Zytokinkonzentrationen in Verbindung gebracht (Douglas et al., 2009; Whitelaw et al., 1999; Johanson et al., 1999). Neuere Studien zeigen sogar die Möglichkeit auf, bei Patienten mit posthämorrhagischem Hydrocephalus eine Therapieentscheidung bezüglich der Erfolgsrate einer endoskopischen Ventrikulostomie aufgrund des TGF- β 1-Levels im Liquor herbeizuführen (Lipina et al., 2010).

Insbesondere nach Einblutungen ist die TGF- β 1-Konzentration im Liquor erhöht, u.a. durch die Freisetzung aus Thrombozyten (Flood et al., 2001). So fanden Heep et al. bei posthämorrhagischem Hydrocephalus höhere Liquorkonzentrationen von TGF- β 1 als bei nichthämorrhagischem Hydrocephalus und Spina bifida, teilweise waren die Ergebnisse sogar signifikant (Heep et al., 2006; Heep et al., 2004). Tendenziell ließen sich diese Ergebnisse auch in unserer Studie nachvollziehen, allerdings ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen.

Die Größenordnung der Zytokinkonzentration (posthämorrhagisch: Median 1195,4 pg/ml (nicht nachweisbar-2242); nichthämorrhagisch: Median 992,15 pg/ml (nicht nachweisbar-1990)) an sich war bei uns vergleichbar mit den Ergebnissen von Heep et al. 2004 (etwa 27 Tage nach IVH: Median 1504 pg/ml (298–2977); 5 Wochen später: 737 pg/ml (157-3060), nichthämorrhagisch Median 732 pg/ml (7-2594)). Was in den Studien dieser Autoren deutlich wird, ist, dass die Konzentration von TGF- β 1 mit zeitlichem Abstand zum Blutungsereignis abnimmt. Auch dies konnten wir tendenziell beobachten und ist eventuell ein Erklärungsansatz dafür, dass wir nur bei Ableitungserstanlagen eine signifikante Beeinflussung des Revisionsrisikos durch erhöhte TGF- β 1-Liquorkonzentrationen beobachten konnten. Eine weitere Unterteilung nach der Erkrankungsursache (posthämorrhagisch vs.

nichtthämorrhagisch) nur für die Erstanlagen erbrachte schon aufgrund der geringen Fallzahl in den Vergleichsgruppen keine weiteren signifikanten Ergebnisse.

Ein Ergebnis, welches ich nicht zu interpretieren vermag, ist, dass TGF- β 1 im Serum zum Zeitpunkt von Revisionen aufgrund einer reaktiven Shuntinsuffizienz niedriger war als bei mechanischen Revisionen oder während Shunterstanlagen. Dieses Ergebnis war allerdings auch nur auf dem 5%-Niveau signifikant.

Insgesamt halte ich es für möglich, dass auch dieses fibrogene Zytokin in der Genese reaktiver Shuntkomplikationen eine Rolle spielt, allerdings ist die Datenlage weniger eindeutig als bei bFGF, so dass gegebenenfalls eine Untersuchung eines größeren Kollektivs erfolgen sollte.

5.4. VEGF

Unsere Studie ergab, dass VEGF im Serum bei Shuntinsuffizienz infolge Obstruktion signifikant niedriger als bei Shuntinsuffizienz durch Dislokation, Dekonnektion oder auch Revisionen bei Überdrainage ist. Es ist ebenfalls erniedrigt gegenüber den Serumspiegeln, die im Zusammenhang mit diagnostisch-therapeutischen Ventrikelpunktionen oder Erstimplantationen einer Ableitung ermittelt wurden.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte in der langsameren, chronischen Hirndrucksteigerung bis zum kompletten Verschluss bei obstruiertem Kathetersystem gegenüber dem relativ akuten Ereignis einer Dekonnektion liegen, ausgehend von der Überlegung, dass die eintretende akute relative Hypoxie eine VEGF-Ausschüttung induziert. Gegen diese These spricht jedoch die Tatsache, dass auch abdominal kürzer werdende Katheter (ebenfalls in der Gruppe „mechanische Revision“) nur allmählich zur Drucksteigerung führen können. Auch bei den Patienten, die erstmalig einen Shunt implantiert bekamen, besteht der erhöhte Hirndruck meist schon über einen längeren Zeitraum, während bei Überdrainage, welche auch in die Gruppe der höheren VEGF-Serum-Werte fällt, zum Abnahmezeitpunkt kein erhöhter Hirndruck zu vermuten ist. Insgesamt ist die Vergleichsgruppe „mechanische Revision oder Erstanlage“ also relativ heterogen, was daran liegt, dass sich die initiale Fragestellung auf eine Risikoabschätzung für kommende Shuntinsuffizienzen bezog, unter der Annahme, dass sich Zytokinkonzentrationen eher auf die so genannten reaktiven Komplikationen auswirken würden. Letztendlich ist also festzuhalten, dass VEGF im Serum diesbezüglich keinen Einfluss zu haben scheint, für andere Fragestellungen aber die gewählte Form der statistischen

Auswertung nicht geeignet ist, und eine weitere Unterteilung der mechanischen Ursachen aufgrund der kleinen Kollektivgröße schwierig ist.

Im Liquor fanden wir keine signifikanten Unterschiede der VEGF-Konzentrationen zwischen den einzelnen Kategorien. Das Zytokin war in 35 von 51 Liquorproben nachweisbar und lag dort im Bereich zwischen 16,4 und 519,6 pg/ml (Median 51,213 pg/ml), was letztlich die Ergebnisse von Heep et al. und Koehne et al. bestätigt, die im Liquor von Neugeborenen mit Hydrocephalus höhere VEGF-Konzentrationen als bei gesunden Kontrollen fanden und dies auf einen erhöhten Hirndruck und damit einhergehende chronische Gewebshypoxie zurückführten (Heep et al., 2004; Koehne et al., 2002). Im Gegensatz zu der Arbeit von Heep et al. gab es aber bei uns keine signifikanten Unterschiede zwischen posthämorrhagischem und nichthämorrhagischem Hydrocephalus, auch bei den Tumorpatienten war das Zytokin nicht übermäßig nachweisbar.

5.5. IL-6

Wir konnten dieses Zytokin bei allen Kindern, die sich einer Shunterstanlage oder Ventrikelpunktion unterzogen und an einem posthämorrhagischen, postmeningitischen oder Tumor-assoziierten Hydrocephalus litten, im Liquor nachweisen.

Sowohl bei den Erstanlagen allein als auch bei Erstanlagen und Revisionen zusammen waren bei den Tumorpatienten die Liquor-IL6-Konzentrationen am höchsten, gefolgt von den Werten bei postmeningitischen und posthämorrhagischen Hydrocephali. Die niedrigsten Werte maßen wir bei Hydrocephalus-Patienten mit ZNS-Fehlbildungen (angeborenem Hydrocephalus). Signifikant waren dabei sowohl die Unterschiede zwischen Tumorpatienten und den beiden anderen Gruppen ($p=0,002$ bzw. $p=0,008$), als auch zwischen postmeningitischen / posthämorrhagischen und angeborenen Hydrocephali ($p=0,007$). Anzumerken ist, dass IL-6 in Liquor und Serum positiv korreliert war, sich die Unterschiede in den Konzentrationen zwischen den einzelnen Erkrankungsursachen im Serum aber nicht nachweisen ließen, so dass davon auszugehen ist, dass sie lokalen Prozessen im ZNS bzw. Liquorsystem zuzuschreiben sind.

In unserer Studie stellten sich IL-6-Konzentrationen von mehr als 105,9 pg/ml im Liquor als sehr sensibler Indikator für das Vorliegen eines ZNS-Tumors heraus, die Spezifität war durch IL-6-Erhöhen bei ZNS-Infektionen aber eingeschränkt. Selbstredend bedarf es diesbezüglich aufgrund der kleinen Stichprobenanzahl weiterer Studien zur Bestätigung.

Einführend wurde bereits gesagt, dass IL-6 bei Kindern mit posthämorrhagischer Ventrikeldilatation und nach Subarachnoidalblutung oft erhöht ist (Killer et al., 2010; Savman et al., 2002; Mathiesen et al., 1993). Zur Konzentration von IL-6 im Liquor von Hydrocephalus-Patienten mit Hirntumoren fanden sich in der Literatur keine genauen Angaben, es ist aber bekannt, dass ZNS-Tumorzellen IL-6 exprimieren können (Chang et al., 2005; Nitta et al., 1994). Insgesamt laufen sowohl bei Tumorerkrankungen als auch bei zerebralen Blutungen und Meningitiden oft entzündliche Reaktionen ab, in denen IL-6 eine Rolle spielen könnte.

Heep et al. fanden keine signifikanten Unterschiede in der Liquor-IL-6-Konzentration zwischen den einzelnen Ursachen der Erkrankung, wobei in diesen Studien keine Tumorpatienten eingeschlossen waren (Heep et al., 2006; Heep et al., 2004). Tendenziell waren aber auch dort die Konzentrationen bei posthämorrhagischem Hydrocephalus höher als beim nichthämorrhagischen. Die Größenordnung der gemessenen Konzentrationen war ebenfalls ähnlich zu unseren.

Die höchste Zytokinkonzentration sowohl im Liquor als auch im Serum (>600 bzw. >300 pg/ml) fand sich erwartungsgemäß bei der einzigen Patientin mit Sepsis mit ZNS-Beteiligung, konform mit den Ergebnissen von Baumeister et al. und Asi-Bautista et al.

Die Hypothese, dass IL-6 durch die vermittelte Entzündungsreaktion eine vermehrte Fibrogenität hervorrufen könnte und damit das Risiko reaktiver Shuntinsuffizienzen durch Obstruktion oder Einwachsen des Shunts steigt, ließ sich in dieser Studie nicht verifizieren. Der Zusammenhang mit zukünftigen Shuntkomplikationen durch Infektionen konnte nicht überprüft werden, da diese in unserem Patientenkollekt nicht auftraten.

5.6. IGF-1

In unserer Untersuchung fanden wir eine signifikante Korrelation dieses Wachstumsfaktors mit dem Alter: im Serum war umso mehr IGF-1 nachweisbar, je älter die Kinder waren, während es sich im Liquor genau andersherum verhielt: je älter die Kinder waren, desto weniger IGF-1 war messbar. Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus der Literatur: Bunn et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Konzentration von IGF-1 im Liquor im Alter von unter sechs Monaten deutlich höher ist als bei älteren Kindern (Bunn et al., 2005). Diesem ubiquitär exprimierten Zytokin wird eine Rolle in der ZNS-Entwicklung mit neuronaler Proliferation, Myelination und Synapsenbildung zugeschrieben (Aberg et al., 2006; Goddard et al., 1999), was Bunn et al. als Erklärung für dieses Überwiegen der Liquorkonzentration während der

Neonatalperiode anbieten. Auch die konträren Verhältnisse bei den Serumkonzentrationen mit einem Anstieg während des ersten Lebensjahres bestätigten sie.

IGF-1 bewies im Tierversuch neuroprotektive Eigenschaften nach ischämisch-hypoxischen und traumatischen Ereignissen (Smith, 2003; Lin et al., 2005; Kazanis et al., 2003; Gluckman et al., 1998), allerdings gibt es fast keine Literatur zu diesem Zytokin im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Hydrocephalus. Lediglich Lopponen et al. und Trollmann et al. machten Untersuchungen hierzu, da Kinder mit Hydrocephalus oft kleinwüchsiger sind und ein Zusammenhang mit GH und IGF vermutet wurde (Lopponen et al., 1997; Trollmann et al., 1998). Lopponen et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die IGF-1-Level bei Kindern mit Hydrocephalus nach einer Shuntanlage tendenziell niedriger sind als davor und vermuteten einen reduzierten intracraniellen Druck oder das Fehlen physiologischer Druckschwankungen als Ursache (Lopponen et al., 1998).

Zu unserem Ergebnis, dass zum Abnahmezeitpunkt signifikant mehr IGF-1 im Liquor nachweisbar ist, wenn die Kinder innerhalb der folgenden zwei Jahren eine reaktive Shuntinsuffizienz entwickelten, gibt es nach derzeitigen Literaturrecherchen keine zufrieden stellende Erklärung, zumal alle Kinder, die dies betraf, zum Abnahmezeitpunkt älter als sechs Monate waren, einem Alter, in dem die IGF-Konzentration im Liquor eher sinkt.

5.7. Leptin

Für Leptin ließen sich im Bezug auf die Erkrankung Hydrocephalus keine wegweisenden Ergebnisse feststellen. Eine positive Korrelation der Konzentrationen in Liquor und Serum konnte verifiziert werden, außerdem fanden wir desto mehr Leptin im Serum, je älter der Patient war. Verschiedene Autoren beschreiben ebenfalls eine Korrelation der Liquor- und Serumkonzentrationen für Leptin, außerdem fanden sie, dass eine Korrelation mit dem Body-Mass-Index besteht (Landt et al., 2000; Schwartz et al., 1996). Auch Blum et al. fanden bei Kindern einen von der Körperfettmasse abhängigen Anstieg der Plasmaleptinkonzentration mit dem Alter (Blum et al., 1997). Allerdings fanden wir keine Geschlechtsunterschiede wie andere Autoren (Dotsch et al., 1997; Landt et al., 2000), was wahrscheinlich vor allem daran liegt, dass unsere Kinder mehrheitlich noch nicht die Pubertät erreicht hatten, einem Alter, in dem diese Unterschiede in den Leptinkonzentrationen manifest werden.

6. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Zytokine als prognostische Faktoren beim kindlichen Hydrocephalus

eingereicht von Anke Pauer

angefertigt an der Universität Leipzig, Institut für Klinische Immunologie

betreut von Prof. Dr. Ulrich Sack und Dr. med. Christian Geyer

Juni 2012

Der Hydrocephalus ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, die mit einer Erweiterung der Liquorräume einhergeht. Als Folge davon kann eine Hirndruckerhöhung mit neurologischen Funktionsstörungen eintreten. Die verbreitetste Behandlungsmethode ist eine Ableitung des Hirnwassers über Shuntsysteme, wobei es aber häufig zu Komplikationen im Sinne von Shuntinsuffizienzen mit oft notwendigen Revisionsoperationen kommt. In der Literatur werden diese mit einer Größenordnung von etwa 50% innerhalb von 2 Jahren angegeben. Als Ursache dieser Shuntinsuffizienzen stehen an erster Stelle Obstruktionen im Kathetersystem, beispielsweise durch einwachsendes Bindegewebe oder Einschwemmung von Blut- und Geweberesten aus dem Liquor, weitere Ursachen sind Dislokation oder Dekonnektion des Shunts. In etwa 7-10% der Fälle kommt es zu Infektionen.

Bislang gibt es zwar einige Untersuchungen zur Rolle von Zytokinen in der Genese des Hydrocephalus, wobei insbesondere den fibrogenen Faktoren TGF- β 1 und bFGF durch Fibrosierungen der Liquorabflußwege eine Bedeutung zugesprochen wird, über die Wirkungen der Wachstumsfaktoren im weiteren Krankheitsverlauf gab es bisher aber kaum Forschung.

Wir untersuchten 51 Liquor- und 40 Serumproben von 40 Kindern (15 Mädchen, 25 Jungen) im Alter zwischen 6 Tagen und 17,7 Jahren mit einem ableitungspflichtigen Hydrocephalus

unterschiedlicher Ursache auf die Konzentration der Zytokine bFGF, TGF- β 1, VEGF, IL-6, IGF-1 und Leptin und deren Zusammenhang mit dem Risiko von Shuntinsuffizienzen.

Wir stellten die Hypothese auf, dass Zytokinveränderungen einen Einfluss auf Shuntinsuffizienzen haben können, welche mit Gewebsneubildung oder Entzündungsprozessen einhergehen bzw. dadurch verursacht werden. Diese wurden als Shuntinsuffizienzen aufgrund „reaktiver“ Ursachen bezeichnet. Im Gegensatz dazu ist ein Einfluss der Zytokinkonzentrationen auf so genannte „mechanische“ Ursachen, welche im weitesten Sinne mit einem Materialversagen zusammenhängen (Dislokation, Bruch oder Dekonnektion) oder durch eine Überdrainage bedingt sind, eher unwahrscheinlich.

Von den 33 Patienten, welche ausreichend lange nachbeobachtet werden konnten, mussten sich 12 in den zwei der Probenentnahme folgenden Jahren mindestens einer Revisionsoperation unterziehen (36%), in sieben Fällen handelte es sich dabei mindestens einmal um eine Shuntinsuffizienz aufgrund reaktiver Ursachen.

Wir konnten die Hypothese bestätigen, dass Patienten mit höheren Konzentrationen der fibrogenen Wachstumsfaktoren bFGF und TGF- β 1 ein höheres Risiko haben, in den folgenden zwei Jahren eine „reaktive“ Shuntinsuffizienz durch Shuntobstruktion zu entwickeln. Als Ursache dafür vermuten wir eine – eventuell durch die genannte Zytokine mitbedingte - vermehrte Bindegewebsproduktion, welche zu einem Festwachsen des Shunts, Einwachsen von Bindegewebe oder Einschwemmung von Gewebsresten in das Schlauchsystem führt. Signifikant höhere Konzentrationen maßen wir dabei für bFGF im Serum ($p=0,0005$) sowie TGF- β 1 im Liquor ($p=0,02$, jeweils reaktive Shuntinsuffizienz vs. keine reaktive Shuntinsuffizienz). Insbesondere Patienten, die zum Entnahmezeitpunkt eine bFGF-Konzentration von 11,31 pg/ml oder mehr im Serum aufwiesen, hatten ein erhöhtes Risiko, in den nächsten 24 Monaten eine Shunt dysfunktion aufgrund reaktiver Ursachen zu entwickeln (Sensitivität 100%). Nur 18,52% dieser Patienten erlitten keine solche Komplikation (Spezifität 81,48%).

Ferner trat eine operationspflichtige Shunt dysfunktion sowohl bei bFGF als auch bei TGF- β 1 umso eher ein, je höher die gemessene Zytokinkonzentration war.

Darüber hinaus war bFGF im Liquor von Kindern, die zum Abnahmezeitpunkt an einer reaktiven Shunt dysfunktion durch Obstruktion oder Einwachsen des Shunts litten, signifikant höher als bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Abnahme keine Shunt dysfunktion aus eben genannten Gründen hatten ($p=0,02$), und bei denen entweder eine diagnostische

Ventrikelpunktion oder Shunt-Erstanlage vorgenommen wurde oder eine Revision aus anderen Gründen (Dekonnektion, Dislokation, zu kurzer Shunt, Überdrainage) stattfand.

Auch erhöhte Liquorkonzentrationen von IGF-1 waren mit einer erhöhten Rate an reaktiven Shuntinsuffizienzen vergesellschaftet ($p=0,021$).

In unserem Kollektiv traten während des Untersuchungszeitraumes keine Komplikationen durch Shuntinfektionen auf, so dass ein Zusammenhang mit vorangehenden Konzentrationsveränderungen inflammatorischer Zytokine wie IL-6 nicht untersucht werden konnte. Allerdings fanden wir Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen Ursachen der Erkrankung: so war die Liquorkonzentration von IL-6 bei Tumor-assoziiertem Hydrocephalus am höchsten, gefolgt von posthämorrhagischem und postmeningitischem Hydrocephalus, und am niedrigsten bei Patienten mit primärer ZNS-Fehlbildung (Tumor-assoziiert vs. ZNS-Fehlbildung $p=0,002$, Tumor-assoziiert vs. posthämorrhagisch / postmeningitisches $p=0,017$, posthämorrhagisch / postmeningitisches vs. ZNS-Fehlbildung $p=0,0002$). Hydrocephalus-Patienten, die eine Konzentration von 105,9 pg/ml oder mehr Interleukin-6 im Liquor aufwiesen, hatten in unserer Untersuchung ein erhöhtes Risiko, an einem ZNS-Tumor zu leiden (Sensitivität 100%, Spezifität 95,7%).

Eine positive Korrelation der Zytokinkonzentrationen mit dem Alter des Patienten bei Probenentnahme zeigten sich bei Leptin im Serum (Korrelationskoeffizient 0,356, $p=0,024$) und bei IGF-1 im Serum (Korrelationskoeffizient 0,623, $p=0,00002$). IGF-1 im Liquor war dagegen negativ mit dem Alter korreliert (Korrelationskoeffizient -0,371, $p=0,007$). Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Zytokinkonzentrationen zwischen den Geschlechtern nachweisen.

Insgesamt postulieren wir, dass eine durch bFGF oder TGF- β 1 bedingte erhöhte Fibrogenität nicht nur in der Genese des Hydrocephalus eine Rolle spielt, sondern auch das Risiko für Shuntinsuffizienzen zu erhöhen scheint. Aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie sind zur Bestätigung der Ergebnisse natürlich weitere Studien erforderlich, bevor praktische Implikationen erörtert werden können. Denkbar wäre dann beispielsweise der Versuch, die Zytokinkonzentration vor Shuntimplantation zu senken, um das Risiko von Komplikationen zu reduzieren, einen günstigen Zeitpunkt für die Ableitungsanlage abzuwarten oder die Entwicklung spezieller inerter Shuntsysteme.

7. Summary

Hydrocephalus is a disease of the central nervous system which leads to increased ventricular spaces. Such increases can result in elevated intracranial pressure, which can in turn lead to neurological deficits. The most common way to treat hydrocephalus is by inserting shunt systems to drain excess cerebrospinal fluid (CSF). This treatment is however frequently complicated by shunt failures that usually require further surgery. A number of studies quote the incidence of these complications to around 50% of all cases over a period of 2 years.

The most common cause for a shunt failure is an obstruction of the actual shunt, caused by in growing tissue, or debris of cells and blood from the CSF, as well as dislocation or disconnection of the shunt. Infections have been found in 7-10% of cases.

While a number of studies have indicated a possible role of cytokines, TGF- β 1 and bFGF in particular, in the development of hydrocephalus, few studies have examined the influence of cytokines on the disease's progression.

We set up the hypothesis that changes in cytokines can influence or cause shunt failure by inflammatory processes or tissue proliferation, which was classified as reactive shunt failure. In contrast, the concentration of cytokines is less likely to cause or influence so-called mechanical shunt insufficiency, related to failure of the shunt's material (breaking, dislocation or disconnection) or over drainage.

We analysed 51 CSF and 40 blood samples of 40 children aged between 6 days and 17.7 years (15 girls, 26 boys) with shunt dependent hydrocephalus of different causes. We measured the concentration of cytokines bFGF, TGF- β 1, VEGF, IL-6, IGF-1 and leptin and their correlation with an increased risk of shunt failure.

Out of the 33 patients that we were able to follow up long enough, 12 had at least one revision surgery in the 2 years following sampling (36%), of which at least 7 were caused by a reactive shunt failure.

We confirmed the hypothesis that patients with higher levels of the fibrogenic cytokines bFGF and TGF- β 1 have a higher risk of developing reactive shunt failure due to shunt obstruction over a period of 2 years. As a cause of this, we suspect an increased growth of

connective tissue which then leads to attachment of the shunt to the surrounding tissue, in growing tissue or increasing tissue debris in the actual shunt, which may be caused at least in part by the above cytokines.

In particular, we measured significantly increased levels of bFGF in the serum samples ($p=0.0005$) and TGF- β 1 in the CSF samples ($p=0.002$), comparing reactive shunt failure and no or just mechanical shunt failure.

Patients who had a bFGF serum concentration of 11.31 pg/ml or higher at the time of sampling had an increased risk of developing reactive shunt failure over the next 24 months (sensitivity 100%). Only 18.5% of those patients did not develop this complication (specificity 81.48%).

We also noticed that the higher the concentrations of cytokines bFGF and TGF- β 1 were, the earlier patients developed shunt insufficiency requiring surgery.

Furthermore, children who suffered from shunt dysfunction secondary to obstruction or in grown shunt at the time of CSF sampling had significantly higher CSF concentrations of bFGF than children who had no reactive shunt dysfunction at the time of sampling ($p=0.02$). The latter group of children had CSF samples taken for diagnostic reason, first insertion of a shunt or shunt surgery and revision for other reasons such as disconnection, dislocation, short shunts or over drainage.

Raised CSF concentrations of IGF-1 were also linked to an increased rate of reactive shunt failures ($p=0.021$)

No child in our study population developed complications related to shunt infection over the study period. Therefore, we were unable to study the relation of change in inflammatory cytokines, such as IL-6 and shunt failures caused by infection.

However, we did find different CSF concentrations of IL-6 for different causes of hydrocephalus: hydrocephalus secondary to intracranial tumours showed the highest levels of IL-6, followed by hydrocephalus caused by intracranial haemorrhages and after meningitis, with patients with congenital CNS defects having the lowest concentrations (tumour associated vs. congenital CNS defects: $p=0.002$; tumour associated vs. post haemorrhage/ post meningitis: $p=0.017$; post haemorrhage/ post meningitis vs. congenital CNS defects: $p=0.0002$). Patients who suffered from hydrocephalus and had an IL-6 concentration of 105.9 pg/ml or higher were at a higher risk of also suffering from an intracranial tumour (sensitivity 100%, specificity 97.5%).

A positive correlation of cytokine concentration and patient's age at time of sampling was shown for Leptin in serum samples (correlation coefficient 0.356, $p=0.024$) and IGF-1 in serum samples (correlation coefficient 0.623, $p=0.00002$). IGF-1 in CSF samples showed a negative correlation with age (correlation coefficient -0.371, $p=0.007$). There were no statistically significant differences in cytokine concentration for the different sexes.

In summary, we postulate that increased fibrogenity caused by bFGF or TGF- β 1 not only plays a role in the genesis of hydrocephalus, but also seems to increase the risk of developing shunt failures. Because of the small amount of patients included in this study, further studies are needed to prove this hypothesis before practical changes can be implemented. One possible treatment approach could then be to try lowering cytokine concentrations before shunt implantation in order to reduce the risk of shunt insufficiency.

8. Literaturverzeichnis

- Aberg, N. D., Brywe, K. G., & Isgaard, J. (2006). Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *ScientificWorldJournal.*, 6, 53-80.
- Asi-Bautista, M. C., Heidemann, S. M., Meert, K. L., Canady, A. I., & Sarnaik, A. P. (1997). Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 concentrations in cerebrospinal fluid predict ventriculoperitoneal shunt infection. *Crit Care Med.*, 25, 1713-1716.
- Baumeister, F. A., Pohl-Koppe, A., Hofer, M., Kim, J. O., & Weiss, M. (2000). IL-6 in CSF during ventriculitis in preterm infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Infection*, 28, 234-236.
- Bell, M. J., Kochanek, P. M., Doughty, L. A., Carcillo, J. A., Adelson, P. D., Clark, R. S. et al. (1997). Comparison of the interleukin-6 and interleukin-10 response in children after severe traumatic brain injury or septic shock. *Acta Neurochir.Suppl.*, 70, 96-97.
- Blum, W. F., Englaro, P., Hanitsch, S., Juul, A., Hertel, N. T., Muller, J. et al. (1997). Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 82, 2904-2910.
- Border, W. A. & Ruoslahti, E. (1990). Transforming growth factor-beta 1 induces extracellular matrix formation in glomerulonephritis. *Cell Differ.Dev.*, 32, 425-431.
- Borgbjerg, B. M., Gjerris, F., Albeck, M. J., & Borgesen, S. E. (1995a). Risk of infection after cerebrospinal fluid shunt: an analysis of 884 first-time shunts. *Acta Neurochir.(Wien.)*, 136, 1-7.
- Borgbjerg, B. M., Gjerris, F., Albeck, M. J., Hauerberg, J., & Borgesen, S. E. (1995b). Frequency and causes of shunt revisions in different cerebrospinal fluid shunt types. *Acta Neurochir.(Wien.)*, 136, 189-194.
- Browd, S. R., Gottfried, O. N., Ragel, B. T., & Kestle, J. R. (2006a). Failure of cerebrospinal fluid shunts: part II: overdrainage, loculation, and abdominal complications. *Pediatr.Neurol.*, 34, 171-176.

- Browd, S. R., Ragel, B. T., Gottfried, O. N., & Kestle, J. R. (2006b). Failure of cerebrospinal fluid shunts: part I: Obstruction and mechanical failure. *Pediatr.Neurol.*, 34, 83-92.
- Bunn, R. C., King, W. D., Winkler, M. K., & Fowlkes, J. L. (2005). Early developmental changes in IGF-I, IGF-II, IGF binding protein-1, and IGF binding protein-3 concentration in the cerebrospinal fluid of children. *Pediatr.Res.*, 58, 89-93.
- Caldarelli, M., Di Rocco, C., & La, M. F. (1996). Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Childs Nerv.Syst.*, 12, 748-754.
- Castilla, A., Prieto, J., & Fausto, N. (1991). Transforming growth factors beta 1 and alpha in chronic liver disease. Effects of interferon alfa therapy. *N.Engl.J.Med.*, 324, 933-940.
- Cavanagh, J. F., Mione, M. C., Pappas, I. S., & Parnavelas, J. G. (1997). Basic fibroblast growth factor prolongs the proliferation of rat cortical progenitor cells in vitro without altering their cell cycle parameters. *Cereb.Cortex*, 7, 293-302.
- Chang, C. Y., Li, M. C., Liao, S. L., Huang, Y. L., Shen, C. C., & Pan, H. C. (2005). Prognostic and clinical implication of IL-6 expression in glioblastoma multiforme. *J.Clin.Neurosci.*, 12, 930-933.
- Cherian, S., Thoresen, M., Silver, I. A., Whitelaw, A., & Love, S. (2004a). Transforming growth factor-betas in a rat model of neonatal posthaemorrhagic hydrocephalus. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.*, 30, 585-600.
- Cherian, S., Whitelaw, A., Thoresen, M., & Love, S. (2004b). The pathogenesis of neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Brain Pathol.*, 14, 305-311.
- Del Bigio, M. R. (1993). Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol.(Berl)*, 85, 573-585.
- Di Rocco, C., Marchese, E., & Velardi, F. (1994). A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for the treatment of nontumoral hydrocephalus. Cooperative survey of the 1991-1992 Education Committee of the ISPN. *Childs Nerv.Syst.*, 10, 321-327.
- Dotsch, J., Adelmann, M., Englaro, P., Dotsch, A., Hanze, J., Blum, W. F. et al. (1997). Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J.Neurol.Sci.*, 151, 185-188.
- Douglas, M. R., Daniel, M., Lagord, C., Akinwunmi, J., Jackowski, A., Cooper, C. et al. (2009). High CSF transforming growth factor beta levels after subarachnoid

- haemorrhage: association with chronic communicating hydrocephalus. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 80, 545-550.
- Esser, S., Wolburg, K., Wolburg, H., Breier, G., Kurzchalia, T., & Risau, W. (1998). Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *J.Cell Biol.*, 140, 947-959.
- Flood, C., Akinwunmi, J., Lagord, C., Daniel, M., Berry, M., Jackowski, A. et al. (2001). Transforming growth factor-beta1 in the cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage: titers derived from exogenous and endogenous sources. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 21, 157-162.
- Ghosh, A. & Greenberg, M. E. (1995). Distinct roles for bFGF and NT-3 in the regulation of cortical neurogenesis. *Neuron*, 15, 89-103.
- Gluckman, P. D., Guan, J., Williams, C., Scheepens, A., Zhang, R., Bennet, L. et al. (1998). Asphyxial brain injury--the role of the IGF system. *Mol.Cell Endocrinol.*, 140, 95-99.
- Goddard, D. R., Berry, M., & Butt, A. M. (1999). In vivo actions of fibroblast growth factor-2 and insulin-like growth factor-I on oligodendrocyte development and myelination in the central nervous system. *J.Neurosci.Res.*, 57, 74-85.
- Greitz, D., Greitz, T., & Hindmarsh, T. (1997). A new view on the CSF-circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatr.*, 86, 125-132.
- Hagberg, H., Gilland, E., Bona, E., Hanson, L. A., Hahin-Zoric, M., Blennow, M. et al. (1996). Enhanced expression of interleukin (IL)-1 and IL-6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia-ischemia in neonatal rats. *Pediatr.Res.*, 40, 603-609.
- Hakvoort, A. & Johanson, C. E. (2000). Growth factor modulation of CSF formation by isolated choroid plexus: FGF-2 vs. TGF-beta1. *Eur.J.Pediatr.Surg.*, 10 Suppl 1, 44-46.
- Heep, A., Bartmann, P., Stoffel-Wagner, B., Bos, A., Hoving, E., Brouwer, O. et al. (2006). Cerebrospinal fluid obstruction and malabsorption in human neonatal hydrocephaly. *Childs Nerv.Syst.*, 22, 1249-1255.
- Heep, A., Stoffel-Wagner, B., Bartmann, P., Benseler, S., Schaller, C., Groneck, P. et al. (2004). Vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 are highly expressed in the cerebrospinal fluid of premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr.Res.*, 56, 768-774.

- Heep, A., Stoffel-Wagner, B., Soditt, V., Aring, C., Groneck, P., & Bartmann, P. (2002). Procollagen I C-propeptide in the cerebrospinal fluid of neonates with posthaemorrhagic hydrocephalus. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed*, 87, F34-F36.
- Ignotz, R. A. & Massague, J. (1986). Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J.Biol.Chem.*, 261, 4337-4345.
- Johanson, C. E., Szmydynger-Chodobska, J., Chodobski, A., Baird, A., McMillan, P., & Stopa, E. G. (1999). Altered formation and bulk absorption of cerebrospinal fluid in FGF-2-induced hydrocephalus. *Am.J.Physiol*, 277, R263-R271.
- Kazanis, I., Bozas, E., Philippidis, H., & Stylianopoulou, F. (2003). Neuroprotective effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) following a penetrating brain injury in rats. *Brain Res.*, 991, 34-45.
- Kestle, J., Drake, J., Milner, R., Sainte-Rose, C., Cinalli, G., Boop, F. et al. (2000). Long-term follow-up data from the Shunt Design Trial. *Pediatr.Neurosurg.*, 33, 230-236.
- Killer, M., Arthur, A., Al-Schameri, A. R., Barr, J., Elbert, D., Ladurner, G. et al. (2010). Cytokine and growth factor concentration in cerebrospinal fluid from patients with hydrocephalus following endovascular embolization of unruptured aneurysms in comparison with other types of hydrocephalus. *Neurochem.Res.*, 35, 1652-1658.
- Kitazawa, K. & Tada, T. (1994). Elevation of transforming growth factor-beta 1 level in cerebrospinal fluid of patients with communicating hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 25, 1400-1404.
- Knuckey, N. W., Finch, P., Palm, D. E., Primiano, M. J., Johanson, C. E., Flanders, K. C. et al. (1996). Differential neuronal and astrocytic expression of transforming growth factor beta isoforms in rat hippocampus following transient forebrain ischemia. *Brain Res.Mol.Brain Res.*, 40, 1-14.
- Koehne, P., Hochhaus, F., Felderhoff-Mueser, U., Ring-Mrozik, E., Obladen, M., & Buhrer, C. (2002). Vascular endothelial growth factor and erythropoietin concentrations in cerebrospinal fluid of children with hydrocephalus. *Childs Nerv.Syst.*, 18, 137-141.
- Koletzko, B. (2004). *Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. (vols. 12. Auflage) Springer.

- Krishnamurthy, S., Li, J., Schultz, L., & McAllister, J. P. (2009). Intraventricular infusion of hyperosmolar dextran induces hydrocephalus: a novel animal model of hydrocephalus. *Cerebrospinal.Fluid Res.*, 6, 16.
- Landt, M., Parvin, C. A., & Wong, M. (2000). Leptin in cerebrospinal fluid from children: correlation with plasma leptin, sexual dimorphism, and lack of protein binding. *Clin.Chem.*, 46, 854-858.
- Larroche, J. C. (1972). Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy. Anatomical study. *Biol.Neonate*, 20, 287-299.
- Li, V. W., Folkerth, R. D., Watanabe, H., Yu, C., Rupnick, M., Barnes, P. et al. (1994). Microvessel count and cerebrospinal fluid basic fibroblast growth factor in children with brain tumours. *Lancet*, 344, 82-86.
- Lin, S., Fan, L. W., Pang, Y., Rhodes, P. G., Mitchell, H. J., & Cai, Z. (2005). IGF-1 protects oligodendrocyte progenitor cells and improves neurological functions following cerebral hypoxia-ischemia in the neonatal rat. *Brain Res.*, 1063, 15-26.
- Lipina, R., Reguli, S., Novackova, L., Podesvova, H., & Brichtova, E. (2010). Relation between TGF-beta 1 levels in cerebrospinal fluid and ETV outcome in premature newborns with posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv.Syst.*, 26, 333-341.
- Lopponen, T., Saukkonen, A. L., Serlo, W., Tapanainen, P., Ruokonen, A., & Knip, M. (1997). Reduced levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and binding protein-3 in patients with shunted hydrocephalus. *Arch.Dis.Child*, 77, 32-37.
- Lopponen, T., Saukkonen, A. L., Serlo, W., Tapanainen, P., Ruokonen, A., Lanning, P. et al. (1998). Pituitary function in children with hydrocephalus before and after the first shunting operation. *Eur.J.Endocrinol.*, 138, 170-175.
- Malek, A. M., Connors, S., Robertson, R. L., Folkman, J., & Scott, R. M. (1997). Elevation of cerebrospinal fluid levels of basic fibroblast growth factor in moyamoya and central nervous system disorders. *Pediatr.Neurosurg.*, 27, 182-189.
- Massicotte, E. M. & Del Bigio, M. R. (1999). Human arachnoid villi response to subarachnoid hemorrhage: possible relationship to chronic hydrocephalus. *J.Neurosurg.*, 91, 80-84.

- Mathiesen, T., Andersson, B., Loftenius, A., & von, H. H. (1993). Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J.Neurosurg.*, 78, 562-567.
- Milhorat, T. H., Hammock, M. K., Fenstermacher, J. D., & Levin, V. A. (1971). Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science*, 173, 330-332.
- Moinuddin, S. M. & Tada, T. (2000). Study of cerebrospinal fluid flow dynamics in TGF-beta 1 induced chronic hydrocephalic mice. *Neurol.Res.*, 22, 215-222.
- Nitta, T., Hishii, M., Sato, K., & Okumura, K. (1994). Selective expression of interleukin-10 gene within glioblastoma multiforme. *Brain Res.*, 649, 122-128.
- Ohmiya, M., Fukumitsu, H., Nitta, A., Nomoto, H., Furukawa, Y., & Furukawa, S. (2001). Administration of FGF-2 to embryonic mouse brain induces hydrocephalic brain morphology and aberrant differentiation of neurons in the postnatal cerebral cortex. *J.Neurosci.Res.*, 65, 228-235.
- Pearce, R. K., Collins, P., Jenner, P., Emmett, C., & Marsden, C. D. (1996). Intraventricular infusion of basic fibroblast growth factor (bFGF) in the MPTP-treated common marmoset. *Synapse*, 23, 192-200.
- Peles, E., Lidar, Z., Simon, A. J., Grossman, R., Nass, D., & Ram, Z. (2004). Angiogenic factors in the cerebrospinal fluid of patients with astrocytic brain tumors. *Neurosurgery*, 55, 562-567.
- Piatt, J. H., Jr. & Carlson, C. V. (1993). A search for determinants of cerebrospinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14-year institutional experience. *Pediatr.Neurosurg.*, 19, 233-241.
- Pollack, I. F., Albright, A. L., & Adelson, P. D. (1999). A randomized, controlled study of a programmable shunt valve versus a conventional valve for patients with hydrocephalus. Hakim-Medos Investigator Group. *Neurosurgery*, 45, 1399-1408.
- Reinprecht, A., Dietrich, W., Berger, A., Bavinzski, G., Weninger, M., & Czech, T. (2001). Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: long-term follow-up and shunt-related complications. *Childs Nerv.Syst.*, 17, 663-669.
- Rekate, H. L. (2008). The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal.Fluid Res.*, 5, 2.

- Rekate, H. L. & Cherny, W. B. (1996). Pathophysiology, Diagnosis, and Clinical Features of Hydrocephalus in Infants and Children. In G.T.Tindall, P. R. Cooper, & D. L. Barrow (Eds.), *The Practice of Neurosurgery* (pp. 2689-2705). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Ribom, D., Larsson, A., Pietras, K., & Smits, A. (2003). Growth factor analysis of low-grade glioma CSF: PDGF and VEGF are not detectable. *Neurol.Sci.*, 24, 70-73.
- Roberts, A. B., Sporn, M. B., Assoian, R. K., Smith, J. M., Roche, N. S., Wakefield, L. M. et al. (1986). Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 83, 4167-4171.
- Roth, P. A. & Cohen, A. R. (1996). Management of Hydrocephalus in Infants and Children. In G.T.Tindall, P. R. Cooper, & D. L. Barrow (Eds.), *The Practice of Neuosurgery* (pp. 2707-2728). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Sakaki, T., Yamada, K., Otsuki, H., Yuguchi, T., Kohmura, E., & Hayakawa, T. (1995). Brief exposure to hypoxia induces bFGF mRNA and protein and protects rat cortical neurons from prolonged hypoxic stress. *Neurosci.Res.*, 23, 289-296.
- Savman, K., Blennow, M., Gustafson, K., Tarkowski, E., & Hagberg, H. (1998). Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr.Res.*, 43, 746-751.
- Savman, K., Blennow, M., Hagberg, H., Tarkowski, E., Thoresen, M., & Whitelaw, A. (2002). Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatr.*, 91, 1357-1363.
- Schwartz, M. W., Peskind, E., Raskind, M., Boyko, E. J., & Porte, D., Jr. (1996). Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat.Med.*, 2, 589-593.
- Shore, P. M., Jackson, E. K., Wisniewski, S. R., Clark, R. S., Adelson, P. D., & Kochanek, P. M. (2004). Vascular endothelial growth factor is increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in infants and children. *Neurosurgery*, 54, 605-611.
- Smith, P. F. (2003). Neuroprotection against hypoxia-ischemia by insulin-like growth factor-I (IGF-I). *IDrugs.*, 6, 1173-1177.
- Sorge, O. and Günther, L. (2002, April). Aktuelle Behandlungsprinzipien des Hydrocephalus. *Ärzteblatt Sachsen*, 4/2002, 160-164.

- Stockhammer, G., Poewe, W., Burgstaller, S., Deisenhammer, F., Muigg, A., Kiechl, S. et al. (2000). Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis. *Neurology*, 54, 1670-1676.
- Stopa, E. G., Berzin, T. M., Kim, S., Song, P., Kuo-LeBlanc, V., Rodriguez-Wolf, M. et al. (2001). Human choroid plexus growth factors: What are the implications for CSF dynamics in Alzheimer's disease? *Exp.Neurol.*, 167, 40-47.
- Tada, T., Kanaji, M., & Kobayashi, S. (1994). Induction of communicating hydrocephalus in mice by intrathecal injection of human recombinant transforming growth factor-beta 1. *J.Neuroimmunol.*, 50, 153-158.
- Tanaka, R., Miyasaka, Y., Yada, K., Ohwada, T., & Kameya, T. (1995). Basic fibroblast growth factor increases regional cerebral blood flow and reduces infarct size after experimental ischemia in a rat model. *Stroke*, 26, 2154-2158.
- Trollmann, R., Strehl, E., Wenzel, D., & Dorr, H. G. (1998). Arm span, serum IGF-1 and IGFBP-3 levels as screening parameters for the diagnosis of growth hormone deficiency in patients with myelomeningocele--preliminary data. *Eur.J.Pediatr.*, 157, 451-455.
- Tsitouras, V. & Sgouros, S. (2011). Infantile posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv.Syst.*, 27, 1595-1608.
- Tuli, S., Drake, J., Lawless, J., Wigg, M., & Lamberti-Pasculli, M. (2000). Risk factors for repeated cerebrospinal shunt failures in pediatric patients with hydrocephalus. *J.Neurosurg.*, 92, 31-38.
- van de Langerijt, B., Gijtenbeek, J. M., de Reus, H. P., Sweep, F. C., Geurts-Moespot, A., Hendriks, J. C. et al. (2006). CSF levels of growth factors and plasminogen activators in leptomeningeal metastases. *Neurology*, 67, 114-119.
- van der Flier, M., Stockhammer, G., Vonk, G. J., Nikkels, P. G., van Diemen-Steen Voorde, R. A., van, d., V et al. (2001). Vascular endothelial growth factor in bacterial meningitis: detection in cerebrospinal fluid and localization in postmortem brain. *J.Infect.Dis.*, 183, 149-153.
- Volpe, J. J. (1989). Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part I. *Ann.Neurol.*, 25, 3-11.
- Whitelaw, A., Christie, S., & Pople, I. (1999). Transforming growth factor-beta1: a possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus? *Pediatr.Res.*, 46, 576-580.

- Whitelaw, A., Evans, D., Carter, M., Thoresen, M., Wroblewska, J., Mander, M. et al. (2007). Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics*, 119, e1071-e1078.
- Wyss-Coray, T., Feng, L., Masliah, E., Ruppé, M. D., Lee, H. S., Toggas, S. M. et al. (1995). Increased central nervous system production of extracellular matrix components and development of hydrocephalus in transgenic mice overexpressing transforming growth factor-beta 1. *Am.J.Pathol.*, 147, 53-67.

9. Anlagen

9.1. Erhebungsbogen

Probennummer

Name

Geburtsdatum

Datum der Probenentnahme

Alter bei Abnahme (in Monaten)

Geschlecht

männlich

weiblich

Hauptdiagnose

Posthämorrhagisch

(Ätiologie des Hydrocephalus)

postmeningitisch

MMCele

primäre Hirnfehlbildung (genaue Angabe)

Tumor

Sonstige (genaue Angabe)

vorausgegangene Ventrikulitis

ja

nein

Grund für Eingriff

Erstanlage (oder davor)

Revision

bei Revision: Akutdiagnose

reaktive Ursache (genaue Angabe)

mechanische Ursache (genaue Angabe)

Revision innerhalb 24 Monaten

ja

nach Abnahme

nein

Falls ja: Diagnose

reaktive Ursache (genaue Angabe)

mechanische Ursache (genaue Angabe)

Falls reaktiv, Zeitdauer bis zur Revision (in Tagen)

Anzahl reaktive Revisionen innerhalb 24 Monaten

Internistischer AZ bei Abnahme = Infektzeichen
(Infektionszeichen, CRP, Gesamtleukozyten)

Ja

Nein

Labor Liquor (Glucose, Lactat, Eiweiß, Zellzahl,
Erythrozyten, Hämosiderophagen, Mikrobiologie)

Begleiterkrankungen / Besonderheiten / Bemerkungen

Auffälligkeiten der Proben

Akte durchgearbeitet (Datum)

9.2. Übersicht Patientenkollektiv

Nr.	Bemerkungen	Serumproben vorh.	Alter (Mo)	Geschlecht	durchgeführter Eingriff	Ursache des Eingriffs	Ursache des Hydrocephalus	Aquädukt	internist. AZ	Anzahl Revisionen (24 Mo)	Zeitraum, Art	Ursache der Revision	beobachtet
1		ja	5	M	VP bei lieg. Shunt - biol (vgl.Nr.2)	VK obstruiert, bindegewebig eingescheidet	ph		oB	0			
2		ja	5	M	biol Rev	VK obstruiert, bindegewebig eingescheidet	ph		oB	0			
3		ja	39	M	mech Rev	PK zu kurz	ph		E+	0			
4		ja	0,5	W	VP		MMCele	offen	oB	0			
5		ja	143	M	biol Rev	VK obstruiert, fixiert	MMCele	offen	oB	x			12,7 Mo
6		ja	3	M	VP		pm (Streptokokken)		?	0			
7	Liquor hämolytisch												
8		ja	2	M	SA		ph		oB	0			
9		ja	166	M	biol Rev	VK obstruiert, fixiert, nach Bewegung durchgängig	Toxo	unbekannt	oB	0			
10		ja	201	M	biol Rev	VK obstruiert, fixiert, nach Bewegung durchgängig	Toxo	unbekannt	oB	x			7d
11		ja	113	W	mech Rev	Dekonnektion, PK zu kurz	ph		oB	0			
12		ja	39	M	mech Rev	VK zu kurz	ph		E+	1	13d, mech	Überdrainage	
13		ja	1,5	M	VP		ph		oB	0			
14		ja	2	M	SA		ph		oB	0			
15		ja	0,5	W	SA		MMCele	unbekannt	E+	1	20d, biol	VK obstruiert, Gewebe im Lumen	
16		ja	1	W	biol Rev	VK obstruiert	MMCele	unbekannt	oB	0			

17		ja	171	W	VP bei lieg. Shunt – mech	keine Shuntinsuffizienz	MMCele	unbekannt	E+	3	129d, biol 328d, mech 569d, ?	Shunt obstruiert Überdrainage Ventil-+PK-Wechs.
18		ja	0,3	m	VP		MMCele	offen	E+	0		
19		ja	1,5	m	SA		MMCele	offen	oB	0		
20		ja	8	w	VP		unklar	offen	E+	0		
21		ja	9	w	VP		unklar	offen	oB	0		
22		ja	9	w	SA		unklar	offen	oB	0		
23		ja	9	m	biol Rev	VK obstruiert	MMCele	unbekannt	oB	1	471d, mech	PK zu kurz
24		ja	146	m	(Revision)	kardiale Umpflanzung wg. Pseudozyste	unbekannt	unbekannt	oB	0		
25		ja	87	m	mech Rev	PK zu kurz	unklar konnatal	unbekannt	oB	0		
26		ja	1,5	m	SA		Dandy-Walker	unbekannt	oB	0		
27		ja	5	m	biol Rev	PK obstruiert	ph		oB	1	580d, biol	Ventil obstruiert
28r		ja	103	m	SA		Tumor (pilozyt. Astrozytom)	verschlossen	E+	0		
28l			103	m	SA		Tumor (pilozyt. Astrozytom)	verschlossen	E+	0		
29	Sepsis mit ZNS-Beteil., verstorben	ja	120	w	(Revision)	Ventil defekt, aber massive Entzündung ZNS	Toxo	unbekannt	Sepsis	x		21d (†)
30		ja	0,2	m	SA		MMCele	offen	E+	0		
31	verstorben	ja	0,2	w	SA		Tumor (Teratome)	verschlossen	oB	x		17d (†)
32		ja	2	m	SA		ph		oB	1	79d, biol	VK obstruiert, fixiert
33		nein	5	m	biol Rev	VK obstruiert, fixiert	ph		oB	0		

34		ja	180	m	VP bei lieg. Shunt – mech	keine Shuntinsuffizienz	Kephalozele	unbekannt	oB	x		2d
35		ja	4	w	SA		ph		oB	0		
36		ja	118	m	mech Rev	PK zu kurz	ph		oB	1	681d, mech	Überdrainage
37		ja	212	m	biol Rev	VK obstruiert, fixiert	MMCele	unbekannt	E+	0		
38		ja	42	m	mech Rev	VK zu kurz	ph		?	3	1d, mech 632d, biol 727d, biol	Dislokation VK obstruiert, fixiert VK obstruiert, fixiert
39	verstorben	ja	2	m	VP		ph		oB	x		44d (†)
40		ja	170	w	mech Rev	keine Shuntinsuffizienz; Überdrainage	Toxo	unbekannt	oB	x		13,8 Mo
41		ja	6	m	SA		MMCele	unbekannt	oB	0		
42		nein	3	w	biol Rev	VK obstruiert, binde- gewebig eingescheidet	Holopros- enzephalie	offen	?	0		
43		nein	2	m	SA		ph		oB	0		
44	bisher nicht shuntpflichtig											
45		nein	72	m	mech Rev	PK zu kurz	ph		E+	0		
46	Subduralf.											
47		nein	144	w	biol Rev	VK obstruiert, fixiert	Pm (E.coli)		E+	0		
48	Subduralf.											
49	Subduralf.											
50		nein	6	w	SA		Dandy-Walker	offen	oB	1	224d, mech	Dislokation
51		nein	16	m	mech Rev	Dekonnektion, Dislokation	x-chromosomal	offen	oB	2	45d, mech 318d, biol	Dekonnektion VK obstruiert, Löcher bindegewebig durchsetzt

52	nein	3	w	VP		Dandy-Walker	unbekannt	oB	2	8d, mech 341d, mech	Dekonnektion Dislokation	
53	nein	2	w	biol Rev	PK obstruiert	ph		oB	x			3,1 Mo
54	bisher nicht shuntpflichtig											
55	ja	3	w	SA (zystoperit.)		Arachnoidal- zyste	unbekannt	E+	4	36d, mech 51d, biol 79d, biol 127d, mech	Dekonnektion/Dislokation PK/Ventil obstruiert Ventil obstruiert Dislokation	
56	nein	4	w	mech Rev	Dekonnektion, Dislokation	Arachnoidal- zyste	unbekannt	oB	3	15d, biol 43d, biol 91d, mech	PK/Ventil obstruiert Ventil obstruiert Dislokation	

Tabelle 3: Gesamtübersicht Patientenkollektiv

Für Patienten, die nicht ausgewertet wurden, sind keine klinischen Daten angegeben.

Farbig gekennzeichnete Proben stammen von jeweils denselben Patienten

Alter: Alter bei Probenentnahme (in Monaten)

durchgeführter Eingriff: (bei Probenentnahme): VP=Ventrikelpunktion, biol Rev=Revision aufgrund reaktiver Ursachen, mech Rev=Revision aufgrund mechanischer Ursachen, SA=Shunteranlage (ventriculo-peritoneal)

Ursache des Eingriffs: falls bei Probenentnahme Revisionseingriff, VK = Ventrikelskatheter, PK = Peritonealkatheter

Ursache des Hydrozephalus: ph=posthämorrhagisch, pm=postmeningitisch, MMCele=Myelomeningozele, Toxo=intrauterine Toxoplasmose, unklar=ohne Hinweis auf stattgehabte Blutung, Entzündung oder Tumor, Dandy-Walker=Dandy-Walker-Malformation

Internistischer AZ: E+=Vorliegen von klinischen oder biochemischen Entzündungszeichen, oB=kein Vorliegen derselben

Anzahl Revisionen (24Mo): Auftreten revisionspflichtiger Shuntstörungen innerhalb von 24 Monaten nach Abnahme: x=nicht ausgewertet, da nicht lange genug beobachtet Zeitraum, Art: Zeitraum von der Probenentnahme bis zur eventuellen Revision (in Tagen) sowie Art derselben

beobachtet: Zeitraum nach Probenentnahme, in dem die Kinder beobachtet wurden (keine Angabe entspricht 24 Monate)

Gruppenzuordnung: durchgeführter Eingriff (Ursache der OP): biol/ biol Revision = Gruppe 1; mech/mech Rev., VP, SA = Gruppe 2; Proben in Klammern fielen raus

10. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

11. Danksagung

In erster Linie danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Ulrich Sack, für die Überlassung des Themas und die geduldige Betreuung und kompetente Beratung während der gesamten Erstellungsphase. Auch dem gesamten Team der Kinderchirurgie der Universitätsklinik Leipzig, allen voran Herrn Dr. Christian Geyer, gilt mein Dank für die Probensammlung, die Ermöglichung der Akteneinsicht und die Hilfe bei der Einordnung der Daten. Weiterhin danke ich Frau Klein aus dem Archiv der Kinderklinik für die Hilfe bei der Auffindung der Akten, Frau Katrin Bauer für die tatkräftige und immer freundliche Unterstützung bei den Laborarbeiten und Herrn Michael Rullmann für die detaillierte und geduldige Auseinandersetzung mit den statistischen Auswertungen. Frau Dr. Franziska Levin und Herrn Mohamed Tikah Marrakchi bin ich für die ausführliche Beratung bei der englischen Übersetzung dankbar, und Herr Dr. Matthias Galinsky hat mich stets sehr bereitwillig aus allen Computernotlagen gerettet. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Eva und Jürgen für die ausdauernde und liebevolle Motivationsarbeit. Von Herzen danke ich schließlich meinem Lebenspartner Stephan Humke für die liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen, und unserer Tochter Marah Levke, deren bevorstehende Geburt maßgeblich die endgültige Fertigstellung des Werkes motiviert hat.

Anke Pauer

Dörnick, im Juni 2012

12. Lebenslauf